

**Vergleichende
rasterelektronenmikroskopische
und histologische Untersuchungen
bei chronischer Pankreatitis
und Pankreas-Tumoren**

Vorgelegt

von

Klaus-Detlev Aßmus

aus

Wiesbaden

1970

1979 # 82 3



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548221_0039

Aus dem Pathologischen Institut
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen - Nürnberg
(Direktor: Professor Dr. Volker BECKER)

VERGLEICHENDE RASTERELEKTRONENMIKROSKOPISCHE
UND HISTOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN BEI
CHRONISCHER PANKREATITIS UND PANKREAS-TUMOREN

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt
von
Klaus-Detlev ABmus
aus Wiesbaden

Gedruckt mit Erlaubnis des Fachbereichs Medizin
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. E. Rügheimer

Referent: Prof. Dr. V. Becker

Tag der mündlichen Prüfung: 21.12.1978

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	1
Material und Methode	4
Ergebnisse	10
A. Rasterelektronenmikroskopie des Ductus Wirsungianus	
I. Chronische Pankreatitis	
1. Zusammenhänge zwischen rasterelektronen- mikroskopischen Befunden im Ductus Wir- sungianus und dem Grad der Vernarbung des exokrinen Parenchyms der Bauchspei- cheldrüse	10
1.1 Oberflächenstruktur des Ductus Wirsungianus	11
1.2 "Durchtrittsphänomen"	12
1.3 Gangepitheldefekte und Defektrand- proliferationen	16
1.4 Gangepithel-Proliferationen ohne Beziehung zu Defekträndern	18
1.5 Zelloberflächen-Form	20
1.6 Mikrovilli-Dichte	25
2. Unterschiede im rasterelektronenmikro- skopischen Gangbild der calcifizierenden und der nicht-calcifizierenden chroni- schen Pankreatitis	27
II. Tumoren	32
1. Obstruierende Tumoren	32
2. Nicht-obstruierende Tumoren	35
3. Zusammenfassender Vergleich der Befunde	36

	Seite
III. Beziehungen zwischen den einzelnen rasterelektronenmikroskopischen Befunden	36
1. Zelldefekte und Mikrovilli-Rarefizierungen	37
2. Proliferationen	38
3. Gangoberflächen-Struktur und Zelloberflächen-Form	38
IV. Zusammenhänge zwischen rasterelektronenmikroskopischen und histologischen Befunden am Pankreasgangsystem	39
1. Zusammenhänge zwischen den rasterelektronenmikroskopischen Befunden und dem Grad der Dilatation des Ductus Wirsungianus	39
2. Zusammenhänge zwischen rasterelektronenmikroskopischen Befunden und der histologisch diagnostizierten Epithelart im Ductus Wirsungianus	47
3. Zusammenhänge zwischen Gangepithel-Proliferationen und Sekreteindickungen	52
4. Zusammenhänge zwischen rasterelektronenmikroskopischen Befunden und der sogenannten "entzündlichen Gangreaktion"	53
5. Auftreten des "Durchtrittsphänomens"	54
B. Histologie	
I. Chronische Pankreatitis	
1. Zusammenhang zwischen dem Grad der Parenchymvernarbung und anderen histologischen Befunden	57
2. Zusammenhänge zwischen der Epithelart des Ductus Wirsungianus und seinem Dilatationsgrad sowie der Epithelart der Seitenäste	62
3. Zusammenhänge zwischen Sekreteindickung und Verkalkungen im Ductus Wirsungianus und in den Seitenästen	64
4. Zusammenhang zwischen Sekreteindickung, Verkalkung und Grad der Parenchymvernarbung	66

	Seite
II. Tumoren	69
C. Alkohol und chronische Pankreatitis	71
Diskussion	75
Schlußfolgerungen	107
Zusammenfassung	114
Literatur	118
Lebenslauf	

E i n l e i t u n g

Das centripetale Prinzip des Speicheltransports im Pankreas - zentral in der Drüse lokalisierter Hauptausführungsgang mit senkrecht einmündenden Seitenästen - ist die anatomische Grundlage für die moderne Röntgendiagnostik der Pankreatopathien (STOLTE 1978). Entzündliche, degenerative und tumoröse Prozesse der Bauchspeicheldrüse hinterlassen ihre Spuren am Gangsystem, die durch die endoskopische retrograde Pankreatikographie (ERP) erfaßt und differentialdiagnostisch gedeutet werden können (Mc CUNE et al. 1968; OI 1969; OI et al. 1970; TAGAKI et al. 1970; DEMLING u. CLASSEN 1970; CLASSEN u. DEMLING 1972; COTTON 1972; SAFRANY 1972; OGOSHI et al. 1973; STADELMANN et al. 1973). 10 Jahre nach ihrer Einführung in die gastroenterologische Diagnostik ist die ERP eine Methode mit hoher diagnostischer Aussagekraft geworden (DEMLING et al. 1974; SEIFERT et al. 1975; STOLTE et al. 1977; TROMMSDORFF 1977), die auch die Indikation und die Methodik der chirurgischen Therapie stark beeinflußt hat (SCHWEMMLE 1974; SCHWEMMLE u. BÖTTICHER 1975; SCHWEMMLE u. PHILLIP 1977).

Auch für den Pathologen haben sich aus dieser klinischen diagnostischen Methode neue Fragestellungen ergeben. TROMMSDORFF (1977) und STOLTE (1978) erarbeiteten die Verlaufs- und Zusammenflußvarianten des Pankreas- und Gallengangsystems und stellten die charakteristischen Gangveränderungen bei verschiedenen Pankreatopathien heraus, BECKER und STOLTE (1976) versuchten eine Klärung für die Gangdilata-tion bei der chronischen Pankreatitis zu geben und STOLTE (1978) plädierte für die routinemäßige Pankreatikographie an Operationspräparaten als "Pfadfinder" für die pathologisch-anatomische Diagnostik. Um zu klären, ob auch durch die Untersuchung der Pankreasgangepithelien Rückschlüsse auf die Art und den Grad der vorliegenden Pankreatopathie möglich sind, stellten LEDERER et al. (1976) erstmals die Oberfläche des Ductus Wirsungianus mit dem Rasterelektronenmikroskop dar und fanden dabei erste Anhaltspunkte dafür, daß bei verschiedenen Graden der chronischen Pankreatitis verschiedene typische Gangoberflächenstrukturen vorliegen. Da bei dieser Studie an 50 Operationspräparaten einige Fragen wegen des relativ kleinen Untersuchungsmaterials offen blieben, haben wir diese Untersuchung fortgesetzt und methodisch erweitert.

Durch die Kombination anamnestischer, makroskopischer, radiologischer, lichtmikroskopischer und rasterelektronenmikroskopischer Untersuchungen wollen wir versuchen, folgende Fragen zu klären:

1. Hinterläßt eine geringgradige chronische Pankreatitis Spuren am Gangsystem, insbesondere an den Epithelien?

2. Gibt es Beziehungen zwischen dem Grad der chronischen Pankreatitis und dem Grad und der Art der Gang- und Epithelveränderungen?
3. Hängt die Calcifizierung von der Höhe des Alkoholkonsums oder vom Grad der Parenchymvernarbung ab?
4. Werden durch die Gang-Verkalkungen Epithelalterationen provoziert?
5. Gehen in der Epitheltapete bei chronischer Pankreatitis Epitheldegenerationen und -regenerationen in Szene?
6. Finden sich bei der chronischen Pankreatitis Proliferationen oder Dysplasien der Gangepithelien, die möglicherweise ein Hinweis für eine beginnende maligne Fehlregeneration sein könnten?
7. Gibt es bei obstruierenden und nicht-obstruierenden Pankreastumoren Epithelveränderungen, die sich von denen bei der chronischen Pankreatitis unterscheiden?

Material und Methode

104 Pankreas-Resektionspräparate wurden makroskopisch, teilweise radiologisch, lichtmikroskopisch und raster-elektronenmikroskopisch untersucht. Aus den Krankengeschichten der Patienten wurde versucht, Angaben über den täglichen Alkoholkonsum zu erhalten⁺.

Es wurden Resektionspräparate mit chronischer Pankreatitis (n = 74), mit Pankreas-, Papillen- und Chole-
dochus-Tumoren (n = 16) und nicht vernarbte oder
tumorös veränderte Bauchspeicheldrüsen-Resektionsprä-
parate für diese Studie ausgewählt (siehe Tabelle 1).

Bei 9 der 16 Pankreas-Resektionspräparate mit Tumoren bestand eine Begleit- bzw. Retentionspankreatitis. Die 2 nicht obstruierenden Papillen-Carcinome hatten ein intaktes "Überlaufventil" über den Ductus Santorini und die kleine Papille. Das Choledochus-Carcinom war zwar in den Pankreaskopf infiltriert, hatte den Ductus pancreaticus major jedoch noch nicht obstruiert. Auch das Vipom hatte nur Seitenäste verdrängt.

Die 14 Pankreas-Resektionspräparate ohne Vernarbung und ohne Tumor waren aus anderen Gründen (z.B. wegen traumatischer Ruptur oder zu diagnostischen Zwecken) reseziert worden.

⁺ Wir danken dem Direktor der Medizinischen Klinik und Poliklinik, Professor Dr. L. Demling, dem Direktor der Chirurgischen Klinik mit Poliklinik, Professor Dr. F.P. Gall, der Universität Erlangen-Nürnberg, und dem Chefarzt der II. Medizinischen Klinik des Stadtkrankenhauses Fürth, Professor Dr. O. Stadelmann, für die freundliche Genehmigung zur Einsicht in die Krankengeschichten.

Tabelle 1: Untersuchungsmaterial

I. chronische Pankreatitis n = 74

 nicht calcifizierend n = 43

 calcifizierend n = 31

Geschlechtsverteilung: 69 Männer, 5 Frauen

Altersverteilung: 26 - 56 Jahre

 Durchschnittsalter: 39 Jahre

II. Tumoren n = 16

Geschlechtsverteilung: 8 Männer, 8 Frauen

Altersverteilung: 35 - 70 Jahre

 Durchschnittsalter: 60 Jahre

1. den Ductus Wirsungianus obstruierend n = 10

 Papillen-Carcinom n = 6

 Caput-Carcinom n = 3

 Cauda-Carcinom n = 1

2. den Ductus Wirsungianus nicht obstruierend n = 6

 Papillen-Carcinom n = 2

 Caput-Carcinom n = 2

 Choledochus-Carcinom n = 1

 Vipom n = 1

III. Pankreaspräparate ohne Tumor oder Vernarbung n = 14

Morphologische Untersuchungsmethodik

Unmittelbar nach der Resektion Einbindung von Metall-Knopfkanülen in den Ductus Wirsungianus bzw. in den Ductus choledochus und Ductus Wirsungianus, Entfaltungsfixation des Gangsystems mit eisgekühlter 2,5%-iger Glutaraldehyd-Lösung in Millonig-Puffer (pH 7,3) unter physiologischem Ganginnendruck von 10 - 15 cm Wassersäule (BECKER 1957; VONDRASEK et al. 1975), Fixation des Resektats in 10%igem Formalin; nach Fixation Röntgen-Leeraufnahme⁺ und röntgenologische Gangdarstellung mit einem klaren Kontrastmittel (Conray^R 60, Fa. Byk-Gulden) unter Bildwandlerkontrolle⁺⁺ (Röntgengerät: Sirescop 3, Fa. Siemens).

Längspräparation des Ductus Wirsungianus, gezielte Entnahme von 1 - 3 Gangabschnitten für die raster-elektronenmikroskopische Untersuchung, Entwässerung in aufsteigender Acetonreihe, Trocknung mit der critical-point-Methode über CO₂ (ANDERSON 1951), Beschichtung mit Gold (Sputter-Gerät P-S 1 der Fa. Polaron), Untersuchung mit dem Rasterelektronenmikroskop SM-S 1 der Fa. Jeol.

Entnahme multipler Quer- und Längsschnitte aus allen Abschnitten des Resektionspräparates, Einbettung in Paraffin, Färbung der histologischen Schnitte mit Hämatoxylin-Eosin, Elastica-van-Gieson, Masson-Goldner.

⁺ Wir danken dem Universitätsbund Erlangen für die freundliche Unterstützung zur Anschaffung der Röntgenausrüstung.

⁺⁺ Wir danken Herrn Dr. O. Schaffner und Herrn Priv.-Doz. Dr. W. Rösch, Medizinische Universitätsklinik Erlangen, für die Hilfe bei den röntgenologischen Untersuchungen.

Bei der röntgenologischen Untersuchung wurde nach Verkalkungen und Stenosen, Verschlüssen, Dilatation, Kaliberunregelmäßigkeiten und Schlängelungen im Gangsystem gefahndet (genaue Kriterien und deren Graduierung siehe Auswertungsbogen in der Anlage).

Für die rasterelektronenmikroskopische Auswertung wurden folgende Kriterien erarbeitet und berücksichtigt (die hier verwendeten Begriffe werden im 1. Abschnitt des Kapitels "Ergebnisse" anhand von Abbildungen verdeutlicht, genau beschrieben und gegeneinander abgegrenzt (siehe auch Auswertungsbogen in der Anlage)).

1. Gangoberfläche

- a) glatt
- b) fein-buckelig
- c) fein- und grob-buckelig
- d) grob-buckelig.

2. Durchtrittsphänomen

vorhanden oder nicht vorhanden.

3. Zelloberflächenform

- a) flach hexagonal
- b) flach, Mitteltyp
- c) flach unregelmäßig
- d) vorgewölbt
- e) flach und vorgewölbt.

4. Mikrovilli in der Übersicht

- a) dicht
- b) Rarefizierung Grad I
- c) Rarefizierung Grad II
- d) Rarefizierung Grad III

5. Mikrovilli-Rarefizierungen auf einzelnen Zellen
6. Einzelzelldefekte
7. Zellgruppendifekte
 - a) kleine
 - b) große
8. Proliferationen
 - a) an Defekträndern
 - b) ohne Beziehung zu Defekträndern.
9. "Pfröpfe"

Bei der histologischen Untersuchung wurde der Grad der Dilatation (geringgradig, mittelgradig, hochgradig) des Ductus Wirsungianus und der Seitenäste abgeschätzt und die epithelialen und parenchymatösen Veränderungen untersucht (siehe Auswertungsbogen in der Anlage). Die Höhe des Epithels wurde bestimmt und nach zusätzlichen lokalen Epithel-Veränderungen und akuten granulozytären entzündlichen Gangreaktionen gesucht. Die Sekreteindickung und Verkalkung wurde sowohl im Ductus Wirsungianus als auch in den Seitenästen untersucht und graduiert. Im Parenchym wurde der Typ der Vernarbung und der Grad der Vernarbung (I = geringgradig, II = mittelgradig, III = hochgradig, IV = metatryptisch) bestimmt.

Auf die Unterschiede in der entzündlichen Infiltration des Parenchyms, im Grad der adaptiven Intimafibrose der intrapankreatischen Arterien ("Kaiser-Phänomen") und die Veränderungen in den Duodenalpapillen und im Ductus choledochus soll hier nicht eingegangen werden.

Die Auswertung der Krankengeschichten beschränkt sich für diese Studie auf die Bestimmung des täglichen Alkoholkonsums der Patienten. Die Angaben der Patienten wurden in Gramm Alkohol pro Tag umgerechnet und in drei Kategorien eingeordnet:

- a) weniger als 80 g/die
- b) zwischen 80 und 160 g/die
- c) mehr als 160 g/die.

Sämtliche Auswertungsergebnisse wurden auf computer-gerechten Auswertungsbögen festgehalten. Die so gesammelten Daten wurden auf Lochkarten übertragen.

Mit Hilfe des Rechenzentrums der Universität Erlangen-Nürnberg und des Instituts für Medizinische Statistik und Dokumentation der Universität Erlangen-Nürnberg (Direktor: Professor Dr. L. Horbach) wurden die Befunde statistisch erfaßt und miteinander korreliert⁺.

⁺ Wir danken Herrn Dr. H. Prestele, wissenschaftlicher Assistent am Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation der Universität Erlangen-Nürnberg (Direktor: Professor Dr. L. Horbach) für die freundliche Unterstützung bei der Datenauswertung.

E r g e b n i s s e

A. Rasterelektronenmikroskopie des Ductus Wirsungianus

I. bei chronischer Pankreatitis

1. Zusammenhänge zwischen rasterelektronenmikroskopischen Befunden im Ductus Wirsungianus und dem Grad der Vernarbung des exokrinen Parenchyms der Bauchspeicheldrüse
-

Um zu prüfen, ob zwischen dem Grad der Vernarbung des exokrinen Parenchyms der Bauchspeicheldrüse bei chronischer Pankreatitis und dem rasterelektronenmikroskopischen Befund Zusammenhänge bestehen, wurde die Vernarbung in vier Grade - zunächst unabhängig vom histologischen Typ der Pankreatitis - eingeteilt:

- | | | |
|-----|---|---|
| I | = | geringgradige Vernarbung |
| II | = | mittelgradige Vernarbung |
| III | = | hochgradige Vernarbung |
| IV | = | metatryptische Vernarbung ("ausgebrannte" Drüse). |

Mit diesen histologischen Parenchymbefunden wurden folgende rasterelektronenmikroskopische Befunde verglichen:

- 1.1 Oberflächenstruktur bei schwacher Vergrößerung
- 1.2 "Durchtrittsphänomen"
- 1.3 Gangepithel-Defekte und Defektrandproliferationen
- 1.4 Gangepithelproliferationen ohne Beziehung zu Defekträndern
- 1.5 Zelloberflächen-Form
- 1.6 Mikrovilli-Dichte.

Als Vergleichskollektiv dienten die Resektate ohne chronische Pankreatitis inklusive 7 Tumoren ohne Obstruktion des Ductus Wirsungianus und ohne Retentionspankreatitis.

1.1 Oberflächenstruktur des Ductus Wirsungianus

Bei Pankreas-Resektionspräparaten ohne Vernarbung des exokrinen Parenchyms und bei nur geringgradiger chronischer Pankreatitis war die Gangoberfläche des Ductus Wirsungianus in ca. 50 % der Fälle glatt (siehe Abb. 1). Nicht berücksichtigt wurden hierbei die röntgenologisch und makroskopisch erkennbaren Kaliberunregelmäßigkeiten, die Oberfläche der Epitheltapete wurde nur in makroskopisch glatt erscheinenden Abschnitten untersucht. Bei mittel- und höhergradiger Vernarbung des exokrinen Parenchyms fand sich in diesen Abschnitten des Ductus Wirsungianus in ca. 70 % eine unruhige "Berg- und Tal-Landschaft" (siehe Abb. 2), in 30 % dieser Fälle war die Epitheltapete jedoch ebenfalls glatt. Im metatryptischen Stadium der chronischen Pankreatitis stieg der Anteil der glatten Oberfläche des Pankreasganges wieder auf 54 % (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Zusammenhang zwischen dem Grad der Vernarbung des exokrinen Parenchyms und der Oberflächenstruktur des Ductus Wirsungianus

Oberflächen- struktur des D. Wirsungianus	Grad der Parenchymvernarbung				
	0	I	II	III	IV
glatt	9	10	6	6	7
fein-buckelig	8	4	6	3	1
fein- und grob- buckelig	1	6	5	7	3
grob-buckelig	0	1	3	4	2
	18	21	20	20	13

1.2 "Durchtrittsphänomen"

Das dichte Nebeneinander flacher und überhöhter Zellen in der Epitheltapete des Ductus Wirsungianus haben wir "Durchtrittsphänomen" genannt (Begründung siehe Diskussion).

Dieses Durchtrittsphänomen (siehe Abb. 3 und 4) wurde mit zunehmendem Grad der Vernarbung des exokrinen Parenchyms zunehmend häufig beobachtet: es trat nur in 9 % des Kontrollkollektivs auf (wobei die Fälle mit Tumoren

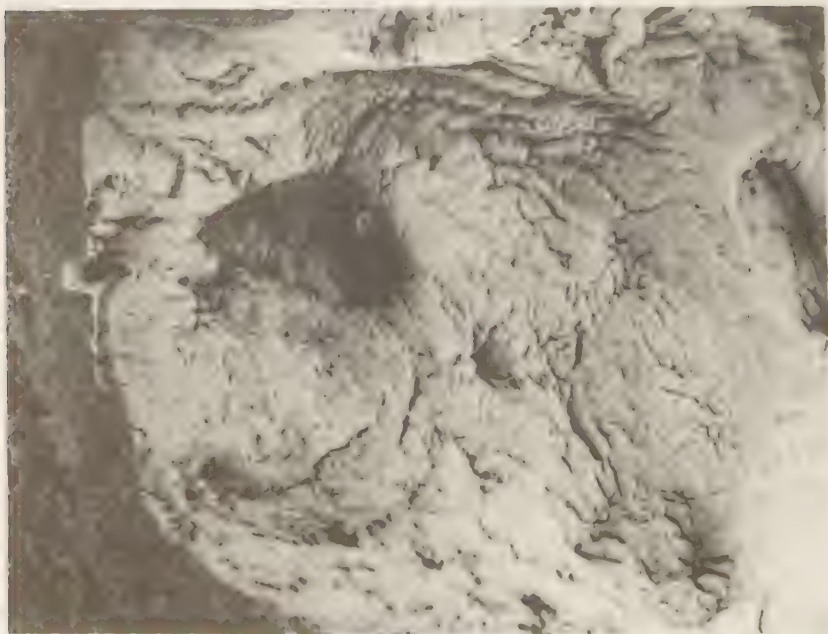


Abb. 1 und 2: Ductus Wirsungianus mit glatter Oberfläche und einzelnen Seitenast-Mündungen (oben, geringgradige chronische Pankreatitis, EN 2058/76, Vergr. 30fach) und mit teils fein-, teils grob-buckeliger Oberflächenstruktur bei hochgradiger chronischer Pankreatitis (EN 11652/75, Vergr. 70fach).

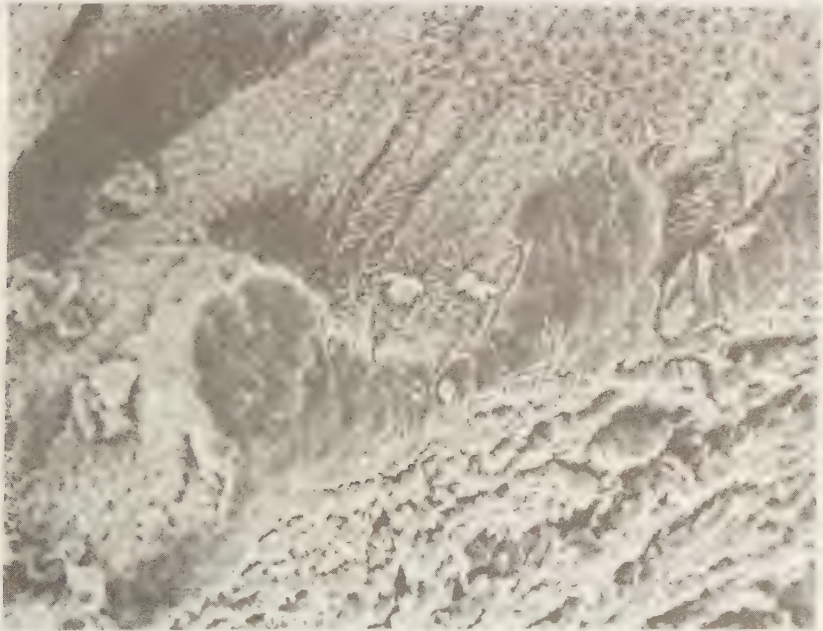


Abb. 3 und 4: "Durchtrittsphänomen": dichtes Nebeneinander von abgeflachten und überhöhten Zellen im Ductus Wirsungianus (oben). Unten im Bild gleicher Fall, Schnittkante der Epitheltapete mit abgeflachten und überhöhten Epithelien (EN 15187/75, Vergr. 600fach bzw. 1000fach).

unberücksichtigt blieben), wurde in 45 % der Resektionspräparate mit hochgradiger Pankreatitis (Grad III) registriert, war aber im metatryptischen Stadium der chronischen Pankreatitis nur noch in 25 % vorhanden (siehe Abb. 5).

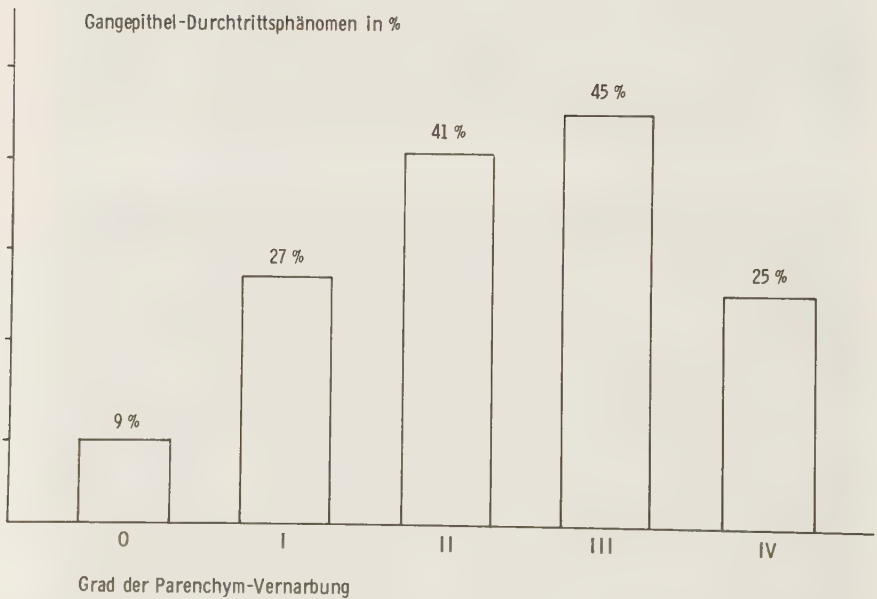


Abb. 5: Zusammenhang zwischen der Häufigkeit des "Durchtrittsphänomens" und dem Grad der Bauchspeicheldrüsenparenchym-Vernarbung.

1.3 Gangepithel-Defekte und Defektrandproliferationen

Erosive Defekte in der Epitheltapete des Ductus Wirsungianus treten zwar auch ohne Vernarbung des exokrinen Parenchyms in 30 % der Fälle auf, sind jedoch bei der chronischen Pankreatitis deutlich häufiger (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Zusammenhang zwischen der Häufigkeit der Gangepithel-Defekte und dem Grad der Parenchymvernarbung bei chronischer Pankreatitis

O	I	II	III	IV
30 %	54 %	45 %	46 %	60 %

Besonders häufig wurden derartige Zellgruppen-Defekte im metatryptischen Stadium der chronischen Pankreatitis registriert (60 %).

Der Rand derartiger Defekte ist vielfach glatt, so daß der Eindruck eines ausgestanzten Loches in der epithelialen Auskleidung entsteht (siehe Abb. 6).

Andererseits lassen sich am Rand einiger derartiger Zellgruppen-Defekte Regenerationerscheinungen in Form von unterschiedlich ausgeprägten, teilweise wulstigen, teilweise wallartigen Proliferationen nachweisen (siehe Abb. 7).

Derartige Defektrandproliferationen traten am häufigsten bei ausgeprägter chronischer Pankreatitis (Grad III,



Abb. 6 und 7: Anligruppen-Defekte in der Epithelapete
des Pankreasgangs ohne (oben, EN 16299/75, Vergr.
300fach) und mit Defektrand-Proliferationen
(unten, EN 12435/75, Vergr. 500fach)

55 %) und insbesondere im metatryptischen Stadium (Grad IV) der chronischen Pankreatitis auf (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Häufigkeit der Defektrand-Proliferationen in Abhängigkeit vom Grad der chronischen Pankreatitis bezogen auf die Fälle mit vorhandenen Defekten in der Epitheltapete

O	I	II	III	IV
30 %	16 %	10 %	55 %	78 %

Die Zellen dieser Defektrand-Proliferationen sind rundlich, haben vielfach einen großen Durchmesser (bis zum 5fachen Durchmesser eines Erythrozyten) und sind an der Oberfläche mit dichtstehenden, zarten und kurzen Mikrovilli besetzt (siehe Abb. 8).

1.4 Gangepithel-Proliferationen ohne Beziehung zu Defekträndern

In der Epitheltapete des Ductus Wirsungianus sind bei chronischer Pankreatitis häufig auch Gangepithel-Proliferationen in Abschnitten ohne erosive Defekte nachweisbar (siehe Abb. 9). Sie sind ähnlich geformt wie die Defektrand-Proliferationen und bestehen ebenfalls aus großen plumpen, teils kugeligen Zellkomplexen.



Abb. 8 und 9: Typische Helixkomplexe in einer Defektrans-
Proliferation (oben, EN 14190/75, Vergr. 3000fach)
und Epithel-Proliferate ohne Beziehung zu einem
erosiven Defekt in der Epitheltapete (unten,
EN 13208/75, Vergr. 1000fach).

Bezüglich der Häufigkeit dieser Proliferate ergibt sich wiederum eine lineare Abhängigkeit vom Grad der Vernarbung des exokrinen Parenchyms bei der chronischen Pankreatitis (siehe Abb. 10): Während sie in nicht vernarbten Vergleichs-Präparaten nur in 18 % registriert wurden, fanden sich bei der mittelgradigen chronischen Pankreatitis 41 %, bei der hochgradigen 50 % und im metatryptischen Stadium 71 %.

1.5 Zelloberflächen-Form

Bei starker Vergrößerung waren rasterelektronenmikroskopisch folgende Oberflächen-Formen der Epithelien des Ductus Wirsungianus zu unterscheiden:

- a) flache Zelloberflächen mit hexagonaler Begrenzung (siehe Abb. 11),
- b) flache Zelloberflächen mit unregelmäßiger Begrenzung (siehe Abb. 12),
- c) Mitteltyp zwischen a) und b),
- d) vorgewölbte Zelloberflächen (siehe Abb. 13) und
- e) Kombination aus flachen und vorgewölbten Zelloberflächen.

Eine Abhängigkeit der Zelloberflächen-Form vom Grad der Vernarbung des exokrinen Parenchyms war nicht nachweisbar (siehe Tabelle 5).

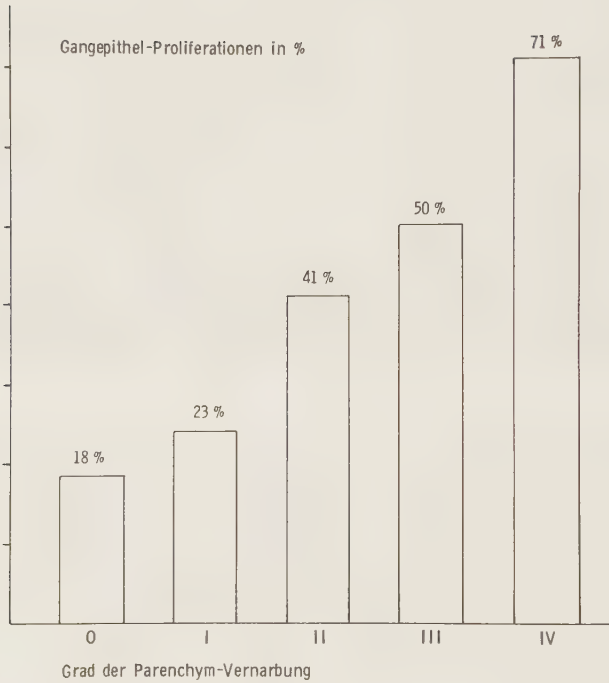


Abb. 10: Zusammenhang zwischen dem Grad der Vernarbung des exokrinen Parenchyms der Bauchspeicheldrüse und der Häufigkeit des Auftretens von Gang-epithel-Proliferationen ohne Beziehung zu Defekträndern.

Tabelle 5: Zusammenhang zwischen dem Grad der Vernarbung des exokrinen Parenchyms und der Zelloberflächen-Form der Epithelien des Ductus wirsungianus

Zelloberflächen-Form	Grad der Parenchymvernarbung				
	0	I	II	III	IV
flach hexagonal	5	7	3	3	5
flach Mitteltyp	8	4	6	6	2
flach unregelmäßig	0	0	2	0	0
vorgewölbt	1	4	2	1	1
flach und vorgewölbt	4	7	8	12	5
	18	22	21	22	13



Abb. 11: Epitheloberfläche des Ductus Wirsungianus mit flachen, hexagonal begrenzten Zelloberflächen. Die hexagonale Begrenzung wird besonders bei Zellen mit fehlendem Mikrovilli-
besatz deutlich (EN 9470/75, Vergr. 2000fach).



Abb. 12 und 13: Flache Zelloberflächen mit unregelmäßiger Begrenzung mit einzelnen aufgelagerten Erythrozyten (oben, EN 9548/75, Vergr. 1000fach). Leicht vorgewölbte Zelloberflächen der Epithelien des Ductus Wirsungianus, deren Begrenzung aufgrund des sehr dichten Mikrovilli-Besatzes kaum zu erkennen ist (unten, EN 13503/75, Vergr. 3500fach).

1.6 Mikrovilli-Dichte

Die Dichte des Mikrovilli-Rasens variierte über einen größeren Gangabschnitt hinweg nur wenig (abgesehen von lokalen Veränderungen auf einzelnen Epithelien, siehe unten). Die Mikrovilli auf der Oberfläche der Wirsungiozyten standen entweder so dicht, daß die Zellgrenzen nur noch schattenhaft zu erkennen waren (siehe Abb. 13 und 14) oder waren gering-, mittelgradig oder hochgradig rarefiziert (siehe Abb. 15), so daß die Abschlußleisten der Epithelien deutlich erkennbar wurden.

Bei Resektions-Präparaten ohne Vernarbung des Parenchyms war der Mikrovilli-Rasen in 85 % der Fälle dicht (siehe Tabelle 6). Bei der chronischen Pankreatitis wurden in 30 - 46 % der Fälle eine unterschiedlich ausgeprägte Rarefizierung der Mikrovilli-Dichte registriert. Ein Zusammenhang zwischen dem Grad der Parenchymvernarbung und dem Grad der Rarefizierung der Mikrovilli ließ sich nicht sichern (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Mikrovilli-Dichte in Abhängigkeit vom Grad der Vernarbung des exokrinen Parenchyms

Mikrovilli	Grad der Parenchym-Vernarbung				
	0	I	II	III	IV
dicht	15	14	12	16	7
rarefiziert Grad 1	3	4	6	5	2
rarefiziert Grad 2	0	3	2	0	4
rarefiziert Grad 3	0	0	0	1	0
	18	21	20	22	13

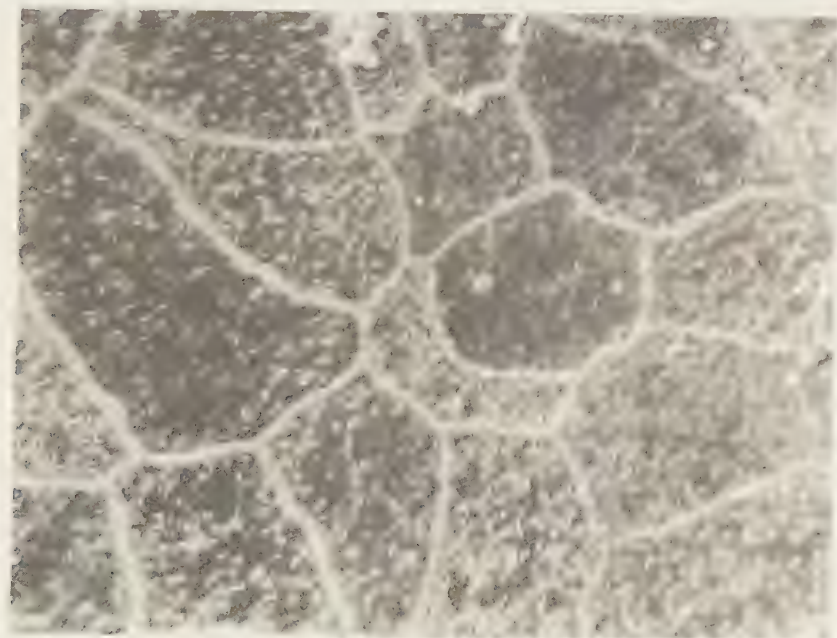
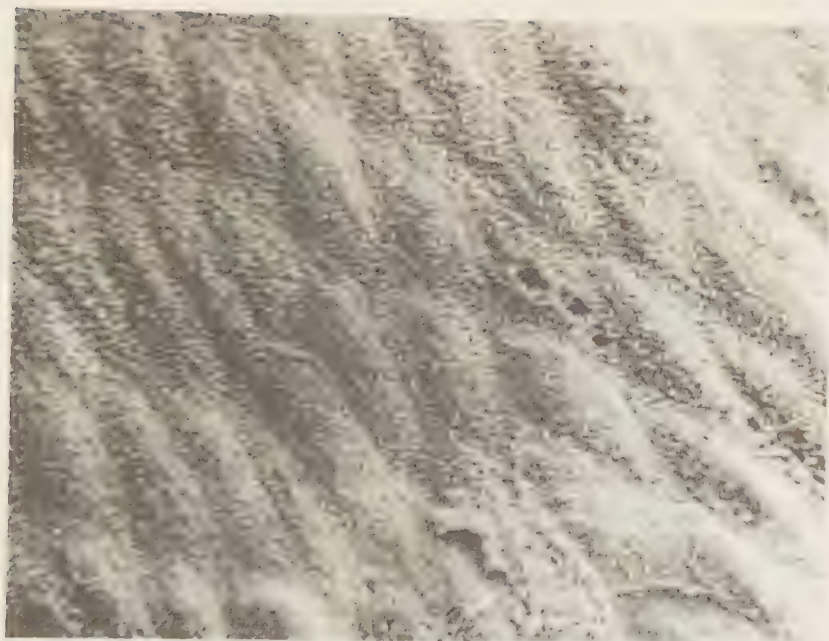


Abb. 14 und 15: Dichter Mikrovilli-Rasen mit schattenhaft erkennbaren Epithelgrenzen (oben, EN 9555/75, Vergr. 3000fach) und mittelgradige Rarefizierung der Mikrovilli, wodurch die Zellgrenzen klar erkennbar sind (unten, EN 9548/75, Vergr. 3000fach).

Im Gegensatz zu diesen, über größere Gangabschnitte ausgewerteten Mikrovilli-Rarefizierungen waren häufig auch einzelne Gangepithel-Zellen oder kleine Zellgruppen vorhanden, die im Gegensatz zu den Nachbarzellen einen weitgehenden oder völligen Mikrovilli-Verlust aufwiesen (siehe Abb. 16).

Auch dieses Phänomen fand sich bei ausgeprägter Vernarbung des exokrinen Parenchyms der Bauchspeicheldrüse häufiger als bei fehlender oder nur geringgradiger Fibrosierung: In den Vergleichs-Präparaten und bei geringgradiger Fibrosierung fand sich in 50 % der Fälle ein Mikrovilli-Verlust auf einzelnen Zellen, bei mittel- bis hochgradiger Vernarbung in 60 % und im metatryptischen Stadium der chronischen Pankreatitis in 70 %.

2. Unterschiede im rasterelektronenmikroskopischen Gangbild der calcifizierenden und der nicht-calcifizierenden chronischen Pankreatitis

Im vorhergehenden Kapitel wurden die rasterelektronenmikroskopischen Befunde der Epitheltapete des Ductus Wirsungianus bei chronischer Pankreatitis in Abhängigkeit vom Grad der Parenchymvernarbung dargestellt. Um zu prüfen, ob auch die histologische Qualität unterschiedliche Spuren in der epithelialen Auskleidung des Ductus pancreaticus major hinterläßt, wurden die rasterelektronenmikroskopischen Befunde der calcifizierenden und nicht-calcifizierenden Pankreatitiden verglichen. Aus dem Kollektiv der calcifizierenden



Abb. 16: Einzelne Gangepithelien des Ductus Wirsungianus mit Verlust der Mikrovilli und beginnenden herdförmigen Defekten in der apikalen Zytoplasmamembran (EN 9470/75, Vergr. 3000fach).

Pankreatitis wurden allerdings, um die direkte traumatische Alteration der Epithelien durch den Kalk nicht mitzuerfassen, nur Gangabschnitte ohne Verkalkungen untersucht.

2.1 Gang-Oberflächenstruktur

Grundsätzliche Unterschiede in der rasterelektronenmikroskopisch diagnostizierbaren Oberflächenstruktur des Ductus Wirsungianus ergaben sich nicht. Es fiel lediglich auf, daß im metatryptischen Stadium der chronischen Pankreatitis (Grad IV) 75 % der chronisch-fibrosierenden Pankreatitiden, jedoch nur 44 % der chronisch-calcifizierenden Pankreatitiden glatte Oberflächen aufwiesen. Allerdings muß einschränkend darauf hingewiesen werden, daß bei den kleinen Fallzahlen derartige Unterschiede statistisch nicht signifikant sind (siehe Tabelle 7). Hinzu kommt, daß chronisch-calcifizierende Pankreatitiden überwiegend bei hochgradiger oder metatryptischer Vernarbung des Parenchyms beobachtet wurden (siehe unten).

2.2 "Durchtrittsphänomen"

Auch in der Häufigkeit des Durchtrittsphänomens bei der chronisch-calcifizierenden und nicht-calcifizierenden Pankreatitis ergab sich in Abhängigkeit vom Grad der Vernarbung des exokrinen Parenchyms kein statistisch faßbarer Unterschied (siehe Tabelle 8).

Tabelle 7: Vergleich der Oberflächenstruktur des Ductus Wirsungianus bei der chronisch-calcifizierenden (c.c.) Pankreatitis und der nicht-calcifizierenden (c.f.) Pankreatitis in Abhängigkeit vom Grad der Vernarbung des exokrinen Parenchyms.

Oberflächenstruktur des D. Wirsungianus		Grad der Parenchym-Vernarbung				
		I	II	III	IV	
glatt	c.c.	0	2	3	4	9
	c.f.	10	5	2	3	20
fein-buckelig	c.c.	0	0	3	1	4
	c.f.	4	6	0	0	10
fein- und grob-buckelig	c.c.	0	1	4	2	7
	c.f.	5	4	3	1	13
grob-buckelig	c.c.	0	0	3	2	5
	c.f.	1	3	1	0	5
Summe	c.c.	0	3	13	9	25
	c.f.	20	18	6	4	48

Tabelle 8: Häufigkeit des "Durchtrittsphänomens" bei der chronisch-calcifizierenden (c.c.) und der nicht-calcifizierenden (c.f.) Pankreatitis in Abhängigkeit vom Grad der Vernarbung des exokrinen Parenchyms.

"Durchtritts- phänomen"	Grad der Parenchym-Vernarbung			
	I	II	III	IV
c.c.	-	25 % 1 von 4	50 % 7 von 14	22 % 2 von 9
c.f.	23 % 4 von 17	40 % 6 von 15	40 % 2 von 5	33 % 1 von 3

2.3 Mikrovilli-Dichte, Oberflächenform und Gang- epithelproliferationen

Auch für diese rasterelektronenmikroskopischen Kriterien bei der Beurteilung der Epitheltapete des Ductus Wirsungianus fanden sich bezüglich der histologischen Qualität der chronischen Pankreatitis - calcifizierende oder nicht-calcifizierende Pankreatitis - keinerlei Unterschiede.

II. Tumoren

1. Obstruierende Tumoren

Untersucht wurden die Pankreashauptausführungsgänge bei 10 obstruierenden Carcinomen (6 Papillen-Carcinome, 3 Caput-Carcinome und 1 Cauda-Carcinom) im Bereich vor dem Abflußhindernis, also im "gestauten" Gangabschnitt, der röntgenologisch und makroskopisch dargestellt wurde (siehe Abb. 17 und 18).

1.1 Gang-Oberflächenstruktur

Bei geringgradiger Vergrößerung war die epitheliale Oberfläche des Ductus Wirsungianus im Rasterelektro-nenmikroskop nur in 20 % der Fälle mit obstruierenden Carcinomen glatt. Im Vergleichs-Kollektiv bei unvernarbten Resektionspräparaten ohne obstruierenden Tumor betrug der Prozentsatz der glatten Gang-Oberflächen 50 %.

1.2 "Durchtrittsphänomen"

Ein dichtes Nebeneinander von abgeflachten und überhöhten Gangepithelien ("Durchtrittsphänomen") wurde in 70 % der Fälle mit obstruierenden Tumoren nachgewiesen. Dieses "Durchtrittsphänomen" fanden wir nur in 9 % der Resektionspräparate ohne Vernarbung und in 25 - 45 % bei chronischer Pankreatitis.

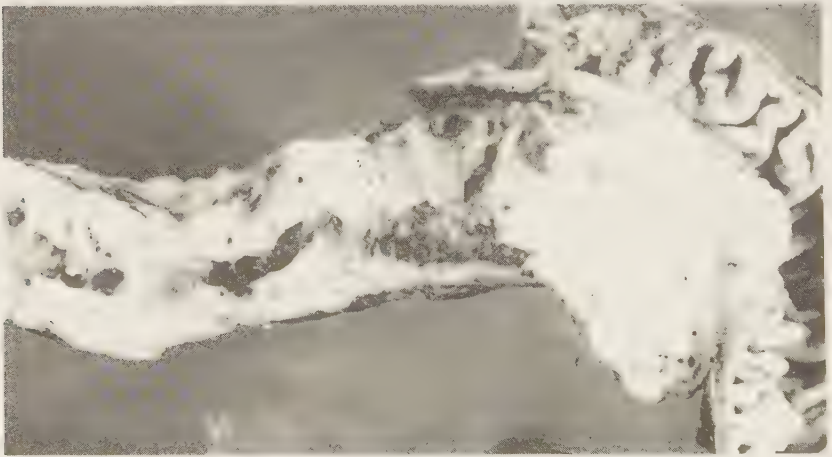
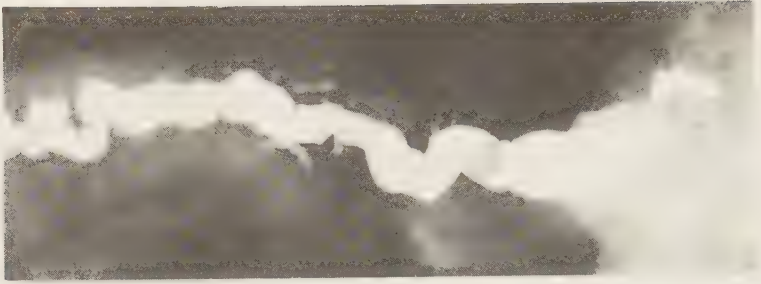


Abb. 17 und 18: Pankreatographie am Operationspräparat (oben) und Längspräparation des Ductus wirsungianus bei obstruierendem Pankreaskopf-Carcinom mit dilatiertem, gewundenem Pankreasgang.

1.5 Gangepithel-Defekte und Defektrandproliferationen

Gangepithel-Defekte und Proliferationserscheinungen an den Defekträndern waren bei den obstruierenden Carcinomen mit 20 % etwa ebenso häufig nachweisbar wie im Kollektiv ohne Vernarbung des exokrinen Parenchyms und im Kollektiv mit chronischer Pankreatitis.

1.5.1 Gangepithelproliferationen ohne Bezug zu Defekträndern

Derartige Proliferationserscheinungen wurden in 40 % der durch ein Carcinom obstruierten Gänge nachgewiesen. Dies entsprach ebenfalls der Häufigkeit dieser Proliferationen bei chronischer Pankreatitis. Bei unvernarbten Resektionspräparaten wurden 20 % Proliferationen registriert.

1.5 Zelloberflächen-Form

Im Kollektiv der obstruierenden Carcinome überwogen die Gangbilder, die durch teils flache und teils vorgewölbte Epithelien charakterisiert waren mit 60 %. Dagegen haben wir diese Zelloberflächen-Form nur in 32 % der Fälle ohne Parenchymvernarbung oder mit chronischer Pankreatitis nachgewiesen.

1.6 Mikrovilli-Dichte

In 70 % war der Mikrovilli-Rasen auf der Epithel-tapete hinter obstruierenden Tumoren nicht rarefiziert.

Auch für dieses Kriterium bestand also kein Unterschied im Vergleich zum Kontroll-Kollektiv.

Auf einzelnen Zellen waren die Mikrovilli-Rarefizierungen jedoch bei obstruierenden Tumoren mit 70 % deutlich häufiger als im Durchschnitt des Kontroll-Kollektivs. Allerdings wurden auch im metatryptischen Stadium der chronischen Pankreatitis derartige Mikrovilli-Rarefizierungen mit 70 % ebenso häufig registriert.

2. Nicht-obstruierende Tumoren

Für diese Auswertung standen uns nur 6 Fälle zur Verfügung (2 Papillen-Carcinome, 2 Caput-Carcinome, 1 Ductus-choledochus-Carcinom und 1 Vipom).

Die rasterelektronenmikroskopischen Befunde der Gang-epithel-Oberfläche waren nicht von denen gesunder Vergleichspräparate zu unterscheiden:

- in 3 der 6 Fälle war die Gangoberfläche glatt,
- das Durchtrittsphänomen wurde nur in einem Fall registriert,
- die Zelloberflächenform unterschied sich nicht von der des Normal-Kollektivs,
- Proliferationserscheinungen wurden nicht beobachtet,
- der Mikrovilli-Rasen war in der Übersicht immer dicht und
- Mikrovilli-Rarefizierungen auf einzelnen Zellen wurden nur in 3 der 6 Fälle beobachtet.

2. Zusammenfassender Vergleich der Befunde

a) Bei nicht-obstruierenden Tumoren besteht kein Unterschied der rasterelektronenmikroskopischen Befunde zu normalen Vergleichspräparaten.

b) Bei obstruierenden malignen Tumoren findet sich

- deutlich seltener (20 %) eine glatte Gangoberfläche als bei Normalpräparaten (50 %) und bei Resektaten mit chronischer Pankreatitis (30 - 54 %),
- deutlich häufiger ein "Durchtrittsphänomen" (70 %) als bei Normalpräparaten (9 %) und bei Resektaten mit chronischer Pankreatitis (25 - 45 %).

III. Beziehungen zwischen den einzelnen rasterelektronenmikroskopischen Befunden

Um zu prüfen, ob bestimmte rasterelektronenmikroskopische Befunde gehäuft gemeinsam zu erheben sind, sich also charakteristische "Befundmuster" herauskristallisieren lassen, wurde untersucht, welche Befund-Konstellationen gemeinsam auftreten. Hierzu wurden alle Kollektive gemeinsam ausgewertet.

1. Zelldefekte und Mikrovilli-Rarefizierungen

1.1 Einzelzell-Defekte und Mikrovilli-Rarefizierungen

Während in 84 % der Fälle mit Einzelzell-Defekten in der Epitheltapete des Ductus Wirsungianus in der Nachbarschaft dieser Defekte auch Mikrovilli-Rarefizierungen auf einzelnen Zellen beobachtet werden konnten, sah man dieses Phänomen in Fällen ohne derartige Einzelzell-Defekte nur in 40 %.

Auch bezüglich der in der Übersicht graduierten Mikrovilli-Rarefizierungen zeichnete sich ein derartiger Zusammenhang ab:

- Beim Vorkommen von Einzelzell-Defekten wurden ausge dehnte Mikrovilli-Rarefizierungen in 50 % gefunden,
- ohne Einzelzell-Defekte waren Mikrovilli-Rarefizierungen mit 22 % deutlich seltener.

Mikrovilli-Rarefizierungen auf einzelnen Zellen fanden sich bei homogen-dichtem Mikrovilli-Besatz in 49 %, bei geringgradig rarefiziertem Mikrovilli-Rasen in 62 % und bei homogen stärker rarefiziertem Mikrovilli-Besatz in 100 % der Fälle.

1.2 Zellgruppen-Defekte und Mikrovilli-Rarefizierungen

Mikrovilli-Rarefizierungen auf einzelnen Zellen wurden in 75 % der Fälle mit kleinen Zellgruppen-Defekten in der Epitheltapete des Ductus Wirsungianus und in 59 % der Fälle mit größeren Zellgruppen-Defekten gefunden. Ohne derartige Defekte wurden sie nur in 40 % registriert. Umgekehrt wurden auch bei ausgedehnten Mikrovilli-Rarefizierungen in der Übersicht in 66 % Zellgruppen-Defekte nachgewiesen.

2. Proliferationen

Defektrandproliferationen wurden in 61 % der Fälle nachgewiesen, bei denen auch unabhängig von Defekträndern Proliferationserscheinungen im Ductus Wirsungianus zu beobachten waren. Ohne derartige Proliferationserscheinungen traten Defektrandproliferationen nur in 30 % auf.

3. Gangoberflächen-Struktur und Zelloberflächen-Form

Gangepithelien, deren Oberfläche flach gestaltet ist, treten gehäuft in Pankreasgängen mit glatter Gangoberflächen-Struktur auf. Oberflächlich unregelmäßig gestaltete, vorgewölbte Epithelien finden sich dagegen meistens in Pankreasgängen mit einer unruhigen Oberflächen-Struktur.

Die Ergebnisse im einzelnen:

a) glatte Oberfläche	84 % flache Epithelien
b) fein-buckelige Oberfläche	56 % flache Epithelien
	30 % flache und vorgewölbte Epithelien
	14 % vorgewölbte Epithelien
c) grob-buckelige Oberfläche	72 % flache und vorgewölbte Epithelien
d) fein- und grob-buckelige Oberfläche	75 % flache und vorgewölbte Epithelien.

IV. Zusammenhänge zwischen rasterelektronenmikroskopischen und histologischen Befunden am Pankreasgangsystem

In den vorangegangenen Kapiteln haben wir die typischen rasterelektronenmikroskopischen Befunde am Ductus Wirsungianus bei Normalpräparaten, chronischer Pankreatitis und bei Tumoren dargestellt und mit dem Grad der Vernarbung des exokrinen Parenchyms der Bauchspeicheldrüse verglichen.

In diesem Kapitel wollen wir untersuchen, welche Zusammenhänge zwischen den rasterelektronenmikroskopischen Befunden und den histologischen Befunden am Pankreasgangsystem bestehen.

1. Zusammenhänge zwischen den rasterelektronenmikroskopischen Befunden und dem Grad der Dilatation des Ductus Wirsungianus

Der Grad der Dilatation des Ductus Wirsungianus wurde in:

- I = geringgradig
- II = mittelgradig
- III = hochgradig

eingeteilt. Nicht-dilatierte Gänge werden in den folgenden Tabellen und Graphiken mit "0" bezeichnet.

1.1 Gangoberflächen-Struktur

Ein statistischer Zusammenhang zwischen der im Rasterelektronenmikroskop gefundenen Oberflächen-Struktur des Ductus Wirsungianus und dem Grad der Dilatation des Pankreas-Hauptganges ließ sich nicht sichern (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9: Zusammenhang zwischen dem Grad der Dilatation des Ductus Wirsungianus und der Oberflächen-Struktur des Pankreasganges im Rasterelektronenmikroskop.

Oberflächen- struktur des D. Wirsungianus	Dilatation des D. Wirsungianus				
	0	I	II	III	
glatt	16	4	6	12	38
fein-buckelig	10	1	6	5	22
fein- und grob- buckelig	10	3	3	6	10
grob-buckelig	2	0	6	2	22
	38	8	21	25	92

Betrachtet man nur den Anteil der "glatten" Gangoberflächen im Rasterelektronenmikroskop, so ergibt sich, daß bei nicht oder nur geringgradig dilatiertem Pankreasgang in ca. der Hälfte der Fälle die Epithel-tapete glatt gestaltet ist, daß bei mittelgradiger

Dilatation der Anteil der glatten Gangoberflächen auf 28 % zurückgeht, um bei hochgradiger Dilatation wieder auf 50 % zu steigen (siehe Abb. 19).

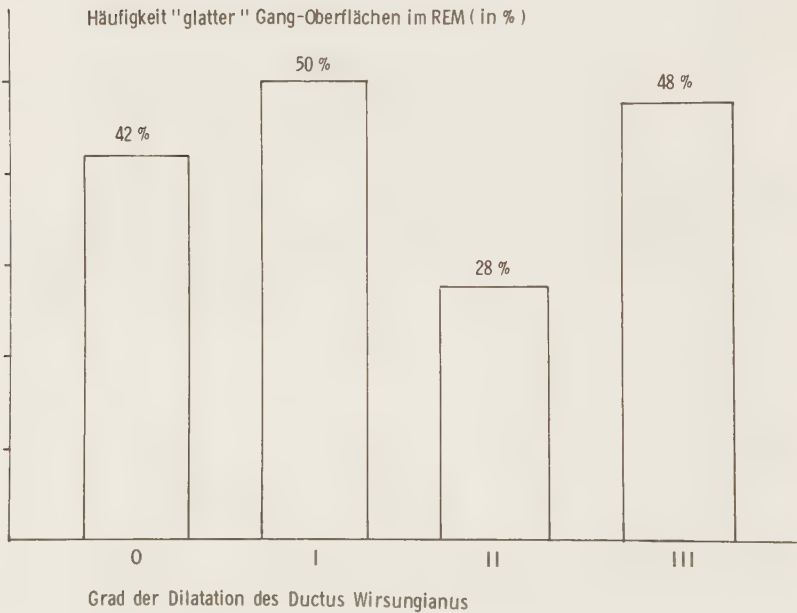


Abb. 19: Zusammenhang zwischen dem Grad der Dilatation des Ductus Wirsungianus und der Häufigkeit glatter Oberflächen-Strukturen im Pankreasgang.

1.2 Zelloberflächen-Form

Der Vergleich des Grads der Dilatation des Ductus Wirsungianus und der Zelloberflächen-Form ergibt für die "flachen" Epithelien ein nahezu gleichartiges Verteilungsmuster wie das der Gangoberflächenstrukturen (siehe Abb. 20): Bei nicht oder geringgradig dilatiertem Hauptgang finden sich in 50 bzw. 63 % flache Epithelien, bei mittelgradiger Dilatation sinkt der Anteil der abgeflachten Epithelien auf 36 % und steigt bei hochgradiger Dilatation wieder auf 70 % an. Andererseits waren Gänge, die ausschließlich mit vorgewölbten Epithelien ausgekleidet sind, nur in 10 % dilatiert.

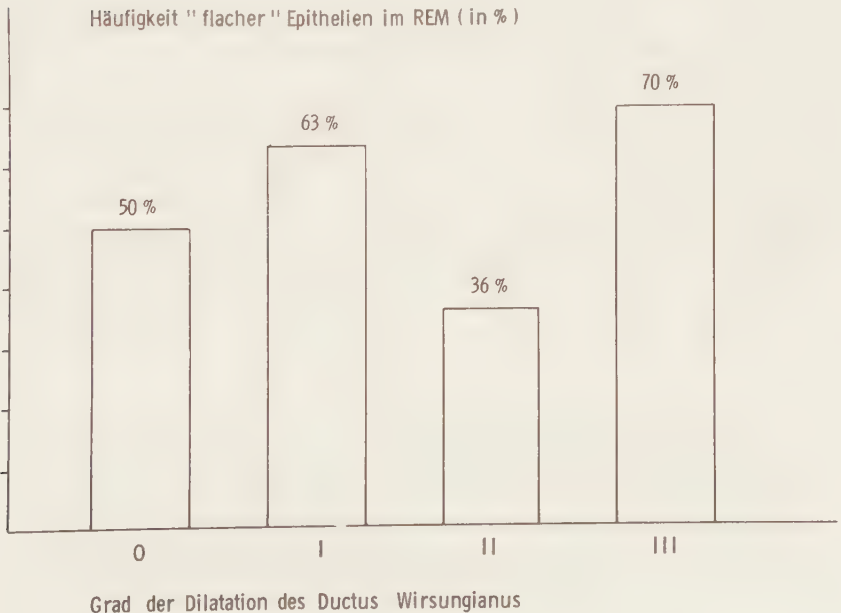


Abb. 20: Zusammenhang zwischen dem Grad der Dilatation des Ductus Wirsungianus und der Häufigkeit flacher Gangepithelien im Rasterelektronenmikroskop.

1.3 Mikrovilli-Dichte

In der Übersicht sind die Mikrovilli in 87 % der Fälle ohne Dilatation nicht rarefiziert. Mittel- und höhergradige Mikrovilli-Rarefizierungen wurden dagegen hauptsächlich bei mittelgradig oder hochgradig dilatierten Pankreasgängen nachgewiesen (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10: Zusammenhang zwischen dem Grad der Dilatation des Ductus Wirsungianus und der Mikrovilli-Dichte in der Übersicht.

Mikrovilli-Dichte	Dilatation des Ductus Wirsungianus			
	0	I	II	III
dicht	33 (87%)	3 (43%)	14 (64%)	14 (52%)
rarefiziert Grad 1	5	3	6	6
rarefiziert Grad 2	0	1	2	6
rarefiziert Grad 3	0	0	0	1
	38	7	22	27

Die Suche nach einem Zusammenhang zwischen dem Grad der Gangdilatation und der Mikrovilli-Rarefizierung auf einzelnen Zellen hat ergeben, daß derartige Rarefizierungen in 39 % der Fälle ohne Dilatation auftreten und deren Häufigkeit mit dem zunehmenden Grad der Dilatation ansteigt (siehe Abb. 21).

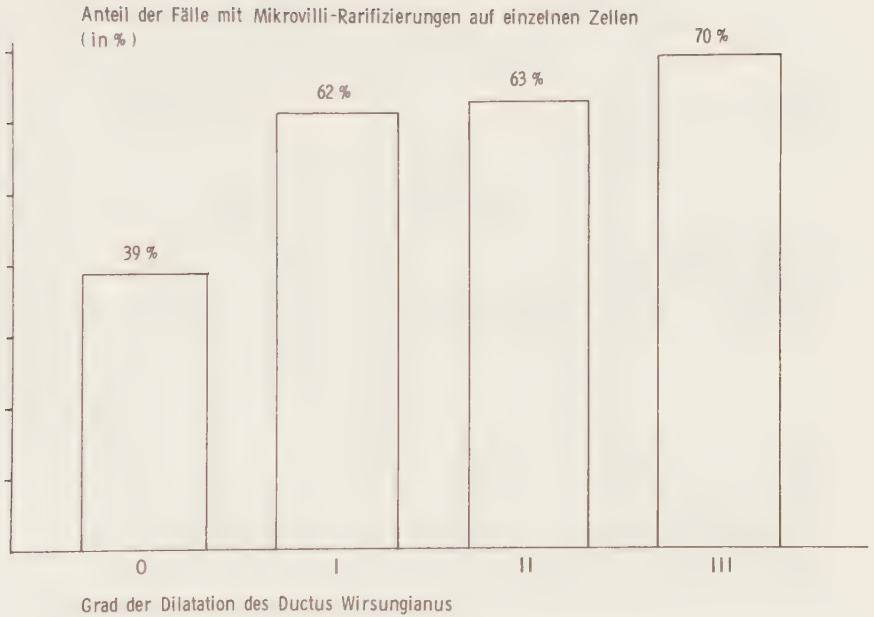


Abb. 21: Zusammenhang zwischen dem Grad der Dilatation des Ductus Wirsungianus und der Häufigkeit der Mikrovilli-Rarifizierungen auf einzelnen Zellen des Pankreasganges.

1.4 Gängepithel-Defekte und Defektrandproliferationen

Defekte in der epithelialen Auskleidung des Ductus Wirsungianus wurden rasterelektronenmikroskopisch vorwiegend bei mittel- oder hochgradiger Dilatation des Pankreasganges gefunden (siehe Tabelle 11).

Tabelle 11: Häufigkeit der Epitheldefekte im Ductus Wirsungianus in Abhängigkeit vom Grad der Dilatation des Pankreasganges.

Epitheldefekte	Dilatation des Ductus Wirsungianus			
	0	I	II	III
ja	18 (44%)	3 (33%)	12 (52%)	16 (55%)
nein	23	6	11	12
	41	9	23	28

Defektrand-Proliferationen finden sich besonders häufig in weit dilatierten Gängen: Während sie bei nicht erweiterten Hauptgang nur in 22 % registriert wurden, traten sie in 33 % der Fälle mit gering- oder mittelgradig dilatiertem Ductus Wirsungianus und in 63 % der Fälle mit hochgradig ektatischem Gang auf (siehe Abb. 22).

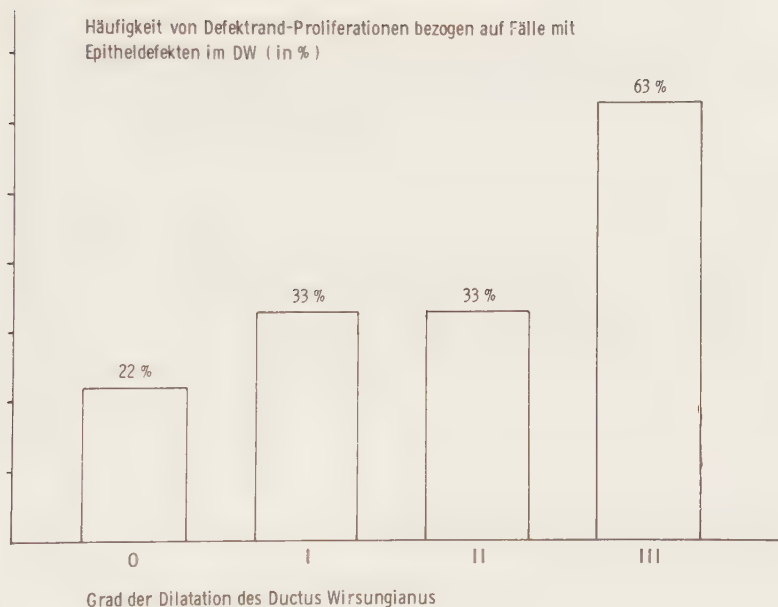


Abb. 22: Zusammenhang zwischen dem Grad der Dilatation des Ductus Wirsungianus und der Häufigkeit des Auftretens von Defektrand-Proliferationen im Gangepithel.

1.5 Gangepithel-Proliferationen ohne Bezug zu Defekträndern

Gangepithel-Proliferationen ohne räumliche Beziehung zu Defekträndern traten mit zunehmender Dilatation des Ductus Wirsungianus nicht gehäuft auf. Bei nicht erweiterten Gängen fanden sich derartige Proliferate in 32 % (12 von 38 Fällen), bei Dilatation Grad I in 57 % (4 von 7 Fällen), bei Dilatation Grad II in 40 % (9 von 23 Fällen) und bei Dilatation Grad III in 45 % (12 von 27 Fällen).

2. Zusammenhänge zwischen rasterelektronenmikroskopischen Befunden und der histologisch diagnostizierten Epithelart im Ductus Wirsungianus

Die histologisch im Ductus Wirsungianus diagnostizierte Epithelart - zylindrisch, kubisch, wechselnd hoch oder endothelartig abgeflacht (siehe Abb. 23) - wurde mit rasterelektronenmikroskopischen Befunden verglichen.

2.1 Gangoberflächenstruktur

Bei endothelartig abgeflachtem Gangepithel des Ductus Wirsungianus wurde rasterelektronenmikroskopisch vorwiegend eine glatte Oberflächenstruktur registriert (siehe Tabelle 12). Die fein-buckelige und fein- und grob-buckelige Oberflächenstruktur ist überdurchschnittlich häufig bei Zylinderepithel-Auskleidung vorhanden. Bei grob-buckeliger Oberfläche findet sich gehäuft kubisches Epithel (40 %, im Durchschnitt aller anderen Fälle nur in 21 %) und wechselndes Epithel.

Tabelle 12: Zusammenhang zwischen histologisch diagnostizierter Epithelart des Ductus Wirsungianus und rasterelektronenmikroskopischem Oberflächenbild.

Epithelart	Oberflächenstruktur des Ductus Wirsungianus				
	glatt	fein- buckelig	fein- u. grob- buckelig	grob- buckelig	
zylindrisch	17	11	11	2	41
kubisch	7	4	4	4	19
wechselnd	3	1	4	3	11
endothelartig	10	4	3	1	18
	37	20	22	10	89

2.2 Zelloberflächen-Form

Die rasterelektronenmikroskopisch leicht vorgewölbte apikale Zellmembran mit dichtem Mikrovilli-Besatz und nur schattenhaft erkennbaren Zellgrenzen findet sich in 90 % der Fälle mit Zylinderepithel-Auskleidung des Ductus Wirsungianus. Das endothelartig abgeflachte Epithel stellt sich im Rasterelektronenmikroskop in der Oberflächenform ebenfalls flach dar (85 %). Wechselnd hohes Gangepithel entspricht zu 60 % einer Oberfläche, die aus flachen und vorgewölbten Epithelzellen besteht (siehe Tabelle 13).

Tabelle 13: Zusammenhänge zwischen Epithelart und Zelloberflächen-Form

Epithelart	Zelloberflächen-Form					
	flach hexa- gonal	flach Mittel- typ	flach unregel- mäßig	vorge- wölbt	flach u. vorge- wölbt	
zylindrisch	7	11	0	8	16	42
kubisch	6	4	1	0	9	20
wechselnd	1	3	0	1	7	12
endothelartig	9	6	1	0	3	19
	23	24	2	9	35	93

Betrachtet man nur die Häufigkeit flacher Zelloberflächen in Abhängigkeit von der histologisch diagnostizierten Epithelart des Ductus Wirsungianus, so ergibt sich, daß diese am häufigsten (85 %) bei endothelartig abgeflachtem Epithel und am seltensten (30 %) bei wechselndem Epithel nachweisbar sind (siehe Abb. 24).

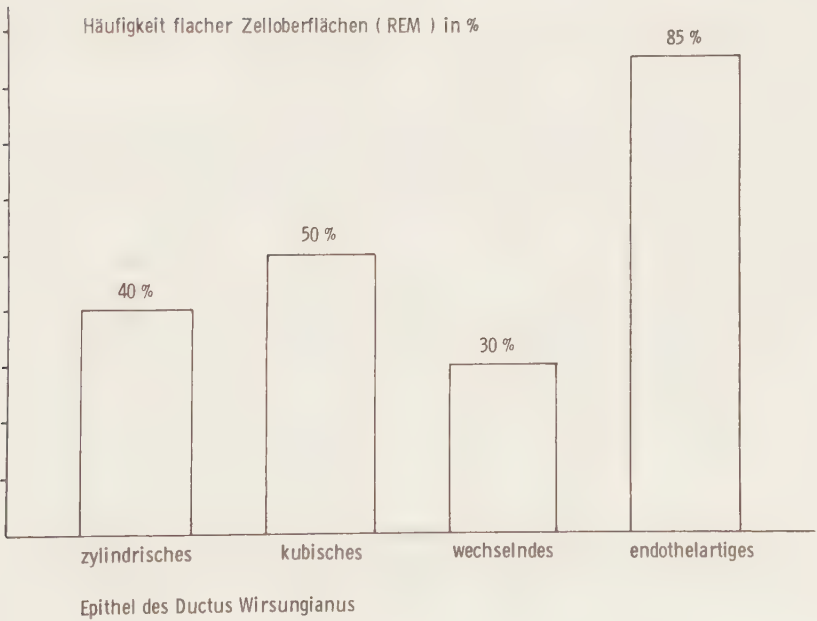


Abb. 23 und 24: Endothelartig abgeflachtes Epithel im Ductus Wirsungianus (oben, HE, Vergr. 180fach) stellt sich rasterelektronenmikroskopisch überwiegend mit flacher Zelloberfläche dar (unten).

2.3 Defektrand-Proliferationen

Defektrand-Proliferationen wurden rasterelektronenmikroskopisch am häufigsten bei histologisch wechselnd hohem Epithel und am seltensten bei zylinderepithelialer Auskleidung nachgewiesen (siehe Abb. 25).

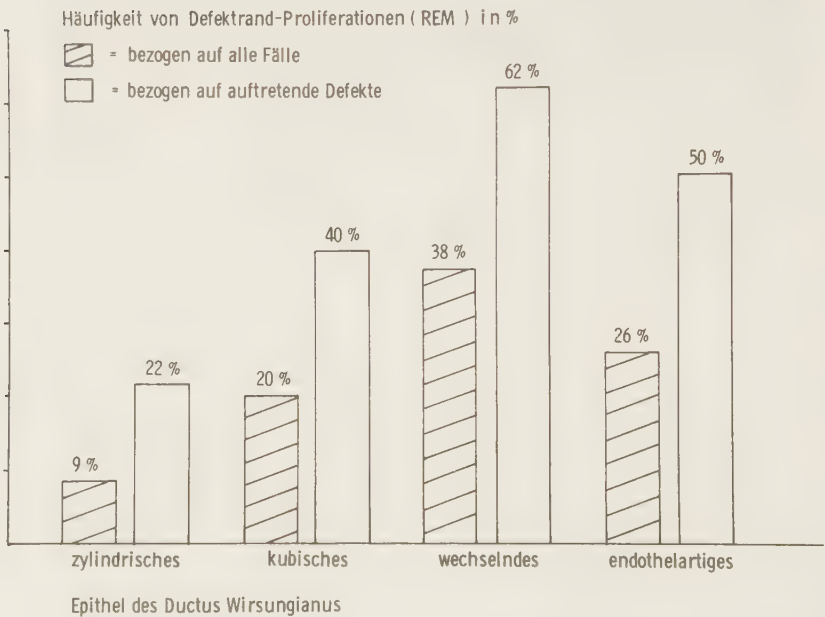


Abb. 25: Zusammenhang zwischen der Häufigkeit von Defektrand-Proliferationen und der histologisch diagnostizierten Epithelart des Ductus Wirsungianus.

2.4 Gangepithel-Proliferationen ohne Bezug zu Defekträndern

Auch unabhängig von Epitheldefekten fanden sich epitheliale Proliferationen am häufigsten bei Fällen mit histologisch wechselnd hohem Epithel, während bei endothelartig abgeflachter Epitheltapete nur selten Proliferationen nachweisbar waren.

Die Häufigkeit der Proliferationen verteilt sich wie folgt:

- 7 % bei Zylinderepithel
- 40 % bei kubischem Epithel
- 58 % bei wechselndem Epithel und
- 26 % bei endothelartig abgeflachtem Epithel.

3. Zusammenhang zwischen Gangepithel-Proliferationen und "Sekreteindickungen"

Um zu prüfen, ob bei der "Dyschylie", also bei eiweißhaltigen Sekreteindickungen im Gangsystem der Bauchspeicheldrüse, gehäuft Gangepithel-Proliferationen auftreten, wurden die Fälle mit und ohne Sekreteindickungen im Ductus Wirsungianus und in den Seitenästen auf die Häufigkeit von Defektrand-Proliferationen und anderen Proliferaten im Ductus Wirsungianus untersucht (siehe Tabelle 14).

Die Gegenüberstellung der Befunde zeigt, daß sich kein Zusammenhang zwischen der Häufigkeit der Proliferationen und der Dyschylie sichern ließ.

Tabelle 1+: Vergleich der Häufigkeit der Gangepithel-Proliferationen im Ductus Wirsungianus mit der Häufigkeit der Sekreteindickungen im Hauptgang und in den Seitenästen.

Sekreteindickung		Defektrand-Proliferation		unabhängige Proliferation	
		ja	nein	ja	nein
Seitenäste	ja	3	3	7	8
	nein	16	26	30	49
Ductus Wirsungianus	ja	1	3	2	3
	nein	18	26	35	54

4. Zusammenhänge zwischen rasterelektronenmikroskopischen Befunden und der sogenannten "entzündlichen Gangreaktion"

"Entzündliche Gangreaktionen" nennen wir histologisch nachweisbare granulozytäre oder gemischt granulozytär-lymphozytäre Infiltrate im Lumen bzw. im Lumen und in der Lamina propria des Ductus Wirsungianus. Diese entzündlichen Reaktionen sind häufig mit erosiven Epitheldefekten oder flachen Gangwand-Ulcera kombiniert.

In 17 Fällen fanden wir histologisch eine entzündliche Gangreaktion (in 3 Fällen nur Entzündungszellen im Ganglumen, in 7 Fällen zusätzlich auch entzündliche Infiltrate in der Lamina propria und in 7 Fällen mit

Erosionen bzw. Ulcera). Nach der histologischen Diagnostik dieser entzündlichen Reaktionen wurde in den benachbarten rasterelektronenmikroskopisch untersuchten Gangabschnitten nach entsprechenden Korrelaten gesucht.

Es gelang zwar nicht, derartige entzündlich infiltrierte Erosionen oder Ulcera oder eindeutig leukozytäre Infiltrate im Ganglumen nachzuweisen, es fiel jedoch auf, daß die Gangoberfläche in all diesen Fällen sehr unruhig, "buckelig" gestaltet war.

Überzufällig häufig fanden sich in diesen Fällen rasterelektronenmikroskopisch sogenannte "Pfröpfe" im Zentrum von rosettenartig angeordneten Gangepithelien (siehe Abb. 25). Wir fanden diese Pfröpfe in 2 von 3 Fällen, bei denen histologisch in benachbarten Gangabschnitten Entzündungszellen im Gang nachweisbar waren und in jeweils der Hälfte der Fälle mit entzündlicher Infiltration der Lamina propria bzw. Erosionen und Ulcera.

5. Auftreten des "Durchtrittsphänomens"

Das "Durchtrittsphänomen" wurde in 70 % der Fälle mit malignen, den Ductus Wirsungianus obstruierenden Tumoren, jedoch nur in 37 % der Resektate mit chronisch-calcifizierender Pankreatitis, in 42 % der Resektate mit chronisch-fibrosierender Pankreatitis und in 33 % der Fälle mit nicht-obstruierenden Tumoren nachgewiesen (siehe oben).



Abb. 25: Sogenannter "Pfropf" im Zentrum von rosetten-
artig angeordneten Pankreasgang-Epithelien
(EN 14190/75, Vergr. 3000fach).

Dieses "Durchtrittsphänomen" tritt etwa gleichhäufig bei Fällen mit histologisch nachweisbarer zylinderepithelialer Auskleidung des Ductus Wirsungianus oder bei vorwiegend kubischem bzw. vorwiegend wechselnd hohem Epithel auf. Bei endothelartig abgeflachtem Epithel ist es dagegen sehr selten.

Die Auswertung ohne Berücksichtigung der Resektate mit obstruierendem Tumor ergab folgende Häufigkeit des Durchtrittsphänomens:

- 33 % aller Fälle mit Zylinderepithel
- 44 % aller Fälle mit kubischem Epithel
- 44 % aller Fälle mit wechselndem Epithel und
- 6 % aller Fälle mit endothelartig abgeflachtem Epithel.

B. Histologie

I. Chronische Pankreatitis

1. Zusammenhänge zwischen dem Grad der Parenchymver- narbung und anderen histologischen Befunden

Wegen der kleinen Fallzahl wurde aus rechnerischen Gründen das Kollektiv der obstruierenden und nicht-obstruierenden Tumoren für diese Auswertung mitberücksichtigt, wird aber später noch gesondert dargestellt.

1.1 Dilatation des Ductus Wirsungianus

Mit zunehmendem Grad der Vernarbung des exokrinen Parenchyms der Bauchspeicheldrüse steigt auch der Grad der Dilatation des Ductus Wirsungianus an (siehe Tabelle 15).

Allerdings existieren auch bei nur geringgradiger Vernarbung einzelne Fälle mit hochgradiger Dilatation des Pankreasganges. Dies waren in der Regel Fälle mit Stenosen oder Obstruktionen.

Tabelle 15: Zusammenhang zwischen dem Grad der Vernarbung des exokrinen Parenchyms und dem Grad der Dilatation des Ductus Wirsungianus.

Grad der Parenchym-Vernarbung	Grad der Dilatation des Ductus Wirsungianus				
	0	I	II	III	
0	15	0	1	2	18
I	15	1	4	2	22
II	7	4	6	5	22
III	2	4	8	10	24
IV	2	0	4	9	15
	41	9	23	28	101

1.2 Epithel im Ductus Wirsungianus

Die Zusammenhänge zwischen dem Grad der Vernarbung des exokrinen Parenchyms und der Epithelart im Ductus Wirsungianus sind in Tabelle 16 dargestellt.

Bei nicht vernarbtem Parenchym findet sich in 83 % der Fälle eine Zylinderepithel-Tapete im Hauptgang der Bauchspeicheldrüse. Bei geringgradiger Vernarbung geht dieser Anteil auf 59 % zurück, jetzt findet sich bereits in 23 % vorwiegend kubisches Epithel. Bei mittelgradigem

narbigen Ersatz des Parenchyms sieht man eine durchschnittliche Häufigkeit der verschiedenen Epithelarten. Bei hochgradiger Vernarbung tritt überdurchschnittlich häufig wechselndes Epithel auf und im metatryptischen Stadium dominiert mit 50 % das endothelartig abgeflachte Epithel.

Tabelle 16: Zusammenhänge zwischen dem Grad der Vernarbung des exokrinen Parenchyms und der Epithelart im Hauptgang.

Epithelart im Ductus Wirsungianus	Grad der Parenchymvernarbung					
	0	I	II	III	IV	
zylindrisch	15 (83%)	13 (59%)	10 (50%)	4 (18%)	2 (14%)	44 (46%)
kubisch	2 (11%)	5 (23%)	5 (25%)	6 (27%)	2 (14%)	20 (21%)
wechselnd	1 (6%)	1 (5%)	Ø	8 (36%)	3 (22%)	13 (13%)
endothelartig	0	3 (13%)	5 (25%)	4 (18%)	7 (50%)	19 (20%)
	18	22	20	22	14	96

Geht man von der Art des Epithels im Ductus Wirsungianus aus, so zeigt sich,

- daß Zylinderepithel vorwiegend in Resektionspräparaten ohne chronische Pankreatitis oder mit nur geringgradiger Vernarbung auftritt,
- daß kubisches Epithel bei den Vernarbungsgraden I, II und III leicht gehäuft nachweisbar ist,
- daß wechselnd hohes Epithel vor allem bei hochgradiger oder metatryptischer chronischer Pankreatitis gehäuft ist und
- daß endothelartig abgeflachtes Epithel am häufigsten im metatryptischen Stadium der chronischen Pankreatitis nachweisbar ist.

1.3 Art der Parenchymvernarbung

Der Grad des narbigen Ersatzes des exokrinen Parenchyms der Bauchspeicheldrüse wurde mit dem histologischen Typ der Fibrose bzw. Sklerose verglichen.

Wir unterscheiden:

- a) die interlobuläre Vernarbung und
- b) die inter- und intralobuläre Vernarbung.

Bei geringgradiger Vernarbung (Grad I) bestand in 86 % der Fälle nur eine interlobuläre Fibrose. Mit zunehmendem Grad der chronischen Pankreatitis wird auch das lobuläre Parenchym narbig ersetzt, so daß bei hochgradiger chronischer Pankreatitis die Vernarbung immer sowohl inter- als auch intralobulär anzutreffen ist (siehe Abb. 26).

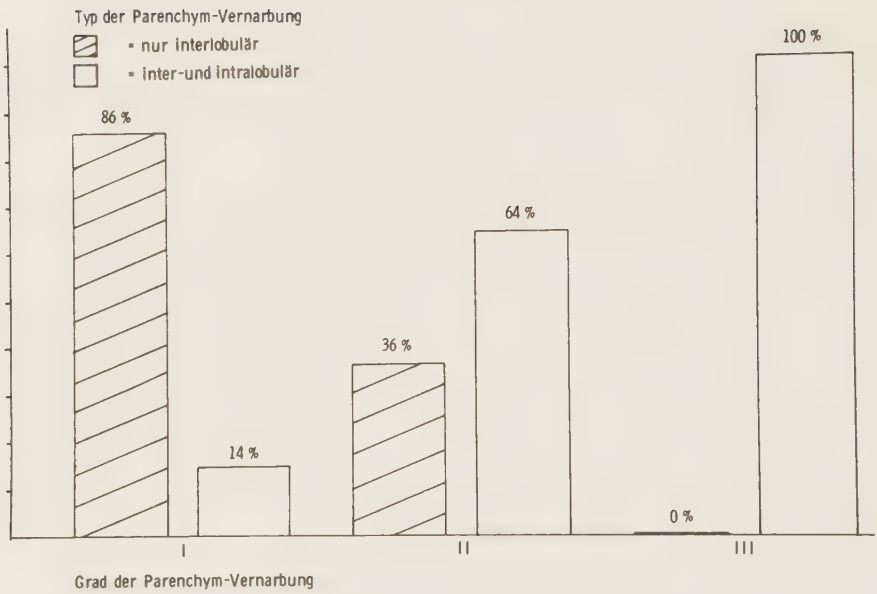


Abb. 26: Zusammenhang zwischen dem Typ der Parenchym-
vernarbung und dem Grad der chronischen
Pankreatitis.

2. Zusammenhänge zwischen der Epithelart des Ductus Wirsungianus und seinem Dilatationsgrad sowie der Epithelart der Seitenäste

Die Beziehungen zwischen der Epithelart des Ductus Wirsungianus und dem Grad der Dilatation dieses Ganges entsprechen denen zwischen der Epithelart und dem Grad der Vernarbung des exokrinen Parenchyms (siehe oben).

Ist der Ductus nicht dilatiert, so überwiegt mit 83 % eine Zylinderepitheltapete. Mit zunehmendem Grad der Dilatation sinkt der Anteil der zylinderepithelialen Auskleidung. Bei ausgeprägter Gangektasie überwiegt mit 59 % das endothelartig abgeflachte Epithel (siehe Tabelle 17).

Tabelle 17: Zusammenhang zwischen der Epithelart des Ductus wirsungianus und seinem Dilatationsgrad.

Epithelart	Grad der Dilatation des Ductus Wirsungianus				
	0	I	II	III	
zylindrisch	33 (83%)	4 (50%)	4 (19%)	3 (11%)	44 (46%)
kubisch	6 (15%)	2 (25%)	10 (47%)	2 (7%)	20 (21%)
wechselnd	1 (2%)	1 (12%)	5 (24%)	6 (23%)	13 (13%)
endothelartig	0	1 (12%)	2 (10%)	16 (59%)	19 (20%)
	40	8	21	27	96

Der Vergleich der Epithelart in den Seitenästen mit der im Ductus Wirsungianus zeigt, daß in den meisten Fällen gleichartige Epithelien im Gangsystem nachweisbar sind (siehe Tabelle 18). Wenn in den Seitenästen das kubische Epithel vorherrscht, findet sich jedoch im Hauptgang nur in 52 % ebenfalls kubisches Epithel, in 26 % (noch) zylindrisches, in 15 % wechselnd hohes und in 7 % endothelartig abgeflachtes Epithel. Während bei endothelartig abgeflachtem Epithel in den Seitenästen in allen Fällen auch das Epithel des Hauptgangs endothelartig abgeflacht ist, findet man bei stark abgeflachter Epitheltapete des Ductus Wirsungianus noch einige wenige Fälle mit kubischem bzw. wechselnd hohem Epithel in den Seitenästen.

Tabelle 18: Zusammenhang zwischen den Epithelarten im Haupt- und in den Seitenästen des Pankreasgangbaums.

Epithelart Ductus Wirsungianus	Epithelart in den Seitenästen				
	zylindrisch	kubisch	wechselnd	endothelartig	
zylindrisch	36	7	1	0	44
kubisch	4	14	2	0	20
wechselnd	2	4	7	0	13
endothelartig	0	2	1	16	19
	42	27	11	16	96

3. Zusammenhänge zwischen Sekreteindickung und Verkalkungen im Ductus Wirsungianus und in den Seitenästen

Histologisch wurden in 8 Fällen Sekreteindickungen im Ductus Wirsungianus und in 18 Fällen in den Seitenästen nachgewiesen. Verkalkungen fanden sich 23mal im Hauptgang und 27mal in den Seitenästen.

3.1 Zusammenhang zwischen Sekreteindickungen im Ductus Wirsungianus und in den Seitenästen

In 5 von 8 Fällen mit Sekreteindickungen im Hauptgang fand sich auch eine derartige Dyschylie in den Seitenästen (62 %). Umgekehrt waren unter den 18 Fällen mit Sekreteindickungen in den Seitenästen nur 5 Fälle mit derartigen eiweißreichen Präzipitaten im Hauptgang (27 %).

3.2 Zusammenhang zwischen Sekreteindickung und Verkalkungen im Ductus Wirsungianus

In 3 von 8 Fällen mit Sekreteindickungen im Ductus Wirsungianus waren auch Verkalkungen nachweisbar (38 %). Umgekehrt waren bei den 23 Fällen mit Calcifizierungen im Ductus Wirsungianus nur 3mal Sekretpfropfe vorhanden (13 %).

3.3 Zusammenhang zwischen Sekreteindickung im Ductus Wirsungianus und Verkalkungen in den Seitenästen

In 6 von den 8 Fällen mit Sekreteindickungen im Hauptgang fanden sich feine Verkalkungen in den Seitenästen (75 %).

3.4 Zusammenhang zwischen Sekreteindickung und Verkalkungen in den Seitenästen

Bei 12 von 18 Fällen mit einer Dyschylie in den Seitenästen fand sich auch Kalk in diesem Abschnitt des Gangbaums (67 %). Umgekehrt war eine Dyschylie bei Calcifizierung der Seitenäste nur in 45 % nachweisbar.

3.5 Zusammenhang zwischen Calcifizierung im Ductus Wirsungianus und in den Seitenästen

Während bei Verkalkungen im Hauptgang auch in 100 % Calcifizierungen in den Seitenästen nachweisbar waren (22 Fälle), fand sich bei Kalkobstruktion in Seitenästen in nur 80 % auch eine Verkalkung im Ductus Wirsungianus.

4. Zusammenhang zwischen Sekreteindickung, Verkalkung und Grad der Parenchym-Vernarbung

Bei unvernarbtem oder nur geringgradig narbig durchsetztem Parenchym der Bauchspeicheldrüse waren Sekretpfropfen im Gangsystem nur vereinzelt nachweisbar (siehe Abb. 27). Bei mittel- und hochgradiger Vernarbung fand sich dagegen in 14 bzw. 38 % eine Dyschylie in den Seitenästen, im metatryptischen Stadium nur noch in 28 % (siehe Abb. 27).

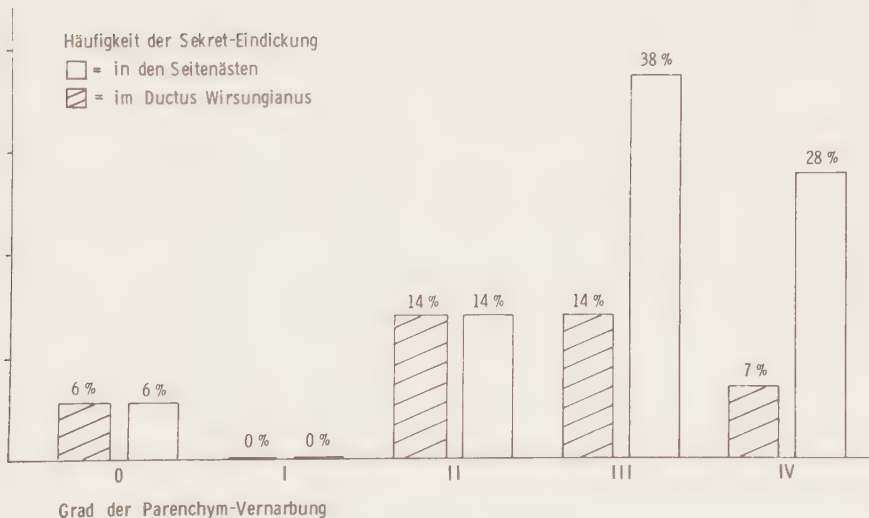


Abb. 27: Zusammenhang zwischen der Häufigkeit von Sekreteindickungen im Gangsystem und dem Grad der Parenchymvernarbung.

Noch deutlicher war der nahezu lineare Zusammenhang zwischen der Häufigkeit der Verkalkung im Gangsystem und dem Grad der Parenchym-Vernarbung: Bei fehlenden Narben oder bei nur geringgradiger Vernarbung waren keine Calcifizierungen nachweisbar, auch bei mittelgradigem narbigen Ersatz des exokrinen Parenchyms waren sie mit 5 % selten und stiegen bei hochgradiger Vernarbung sprunghaft auf 46 % (Ductus wirsungianus) bzw. 63 % (Seitenäste) an und erreichten ihr Maximum im metatryptischen Stadium der chronischen Pankreatitis (siehe Abb. 28).

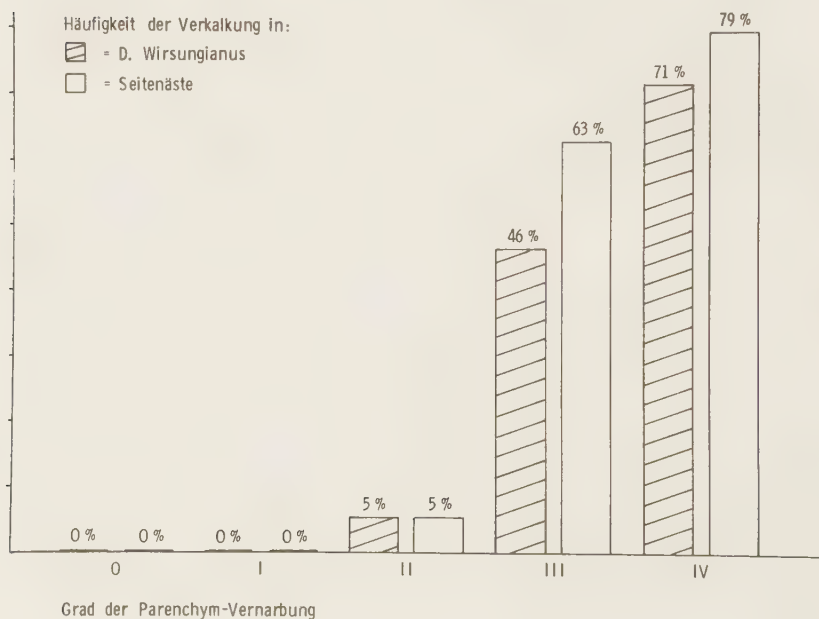


Abb. 28: Zusammenhang zwischen der Häufigkeit der Verkalkungen im Gangsystem und dem Grad der Parenchymvernarbung.

Vergleicht man die Abbildungen 27 und 28, so fällt auf, daß bei mittelgradiger Vernarbung des Parenchyms mehr Fälle mit Sekreteindickungen als mit Verkalkungen nachweisbar sind. Bei den höhergradigen Pankreatitiden überwiegt dann eindeutig der Kalk.

Faßt man die Häufigkeit der Calcifikation in Abhängigkeit vom Grad der Parenchym-Vernarbung zusammen, ohne die Lokalisation und den Grad der Verkalkung zu berücksichtigen, so ergibt sich bei Grad I der Parenchymvernarbung keine Calcifikation, bei Grad II 9 % Verkalkungen, bei Grad III 71 % und bei Grad IV 73 % (siehe Abb. 29).

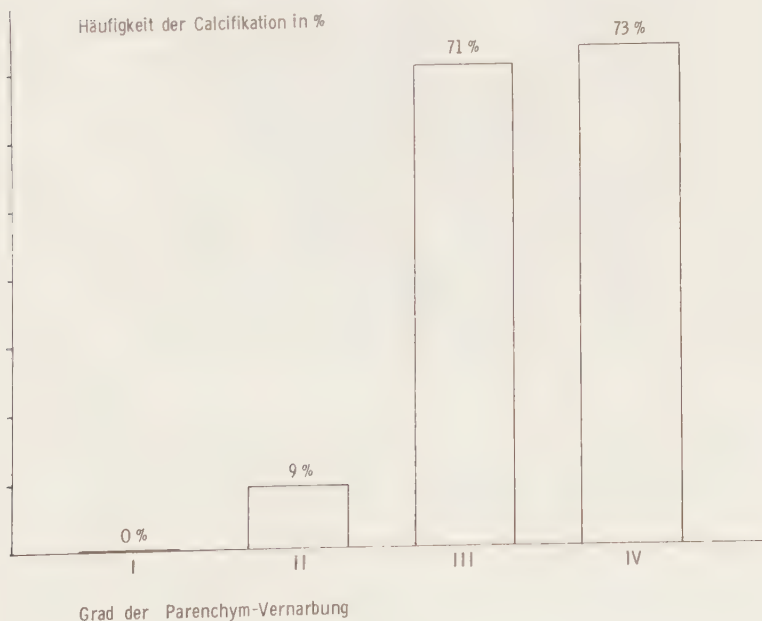


Abb. 29: Zusammenhang zwischen der Häufigkeit der Verkalkung und dem Grad der Parenchymvernarbung ohne Berücksichtigung der Lokalisation der Calcifikation.

II. Tumoren

Das Kollektiv der Tumoren ist zu klein und zu inhomogen für verlässliche vergleichende Untersuchungen. Wir wollten deshalb nur einige Punkte herausgreifen.

Bei den obstruierenden Tumoren fand sich bei den 6 Papillen-Carcinomen 4mal noch keine Vernarbung, sondern nur ein unterschiedlich ausgeprägtes Speichelödem des Parenchyms, in 2 weiteren Fällen war eine geringgradige interstitielle Fibrose nachweisbar. Bei einem Caput-Carcinom und bei dem Cauda-Carcinom lag eine mittelgradige, vorwiegend jedoch auch interlobulär lokalisierte Fibrose vor. Einen hochgradigen narbigen Ersatz des Parenchyms fanden wir bei einem fortgeschrittenen Adeno-Carcinom des Pankreaskopfes und bei einem Cystadeno-Carcinom, das sich auf dem Boden eines mucinösen Cystadenoms entwickelt hatte.

Der Ductus Wirsungianus war in 2 Fällen noch nicht dilatiert, 2mal mittelgradig und 6mal hochgradig erweitert. Die epitheliale Auskleidung bestand 3mal aus Zylinderepithel, 2mal fand sich kubisches Epithel, 3mal wechselnd hohe Epithelien und in 2 Fällen eine endothelartig abgeflachte Epitheltapete.

Auffallend häufig (in 4 von 10 Fällen) waren bei den obstruierenden Tumoren zusätzliche lokale Epithelveränderungen in Form von papillären Hyperplasien oder mucoiden Transformationen im Ductus Wirsungianus und in den Seitenästen nachweisbar (siehe Abb. 30). Derartige Veränderungen fanden sich bei der chronischen Pankreatitis insgesamt nur 6mal, waren hier jedoch deutlich geringgradiger ausgeprägt, nur herdförmig anzutreffen.

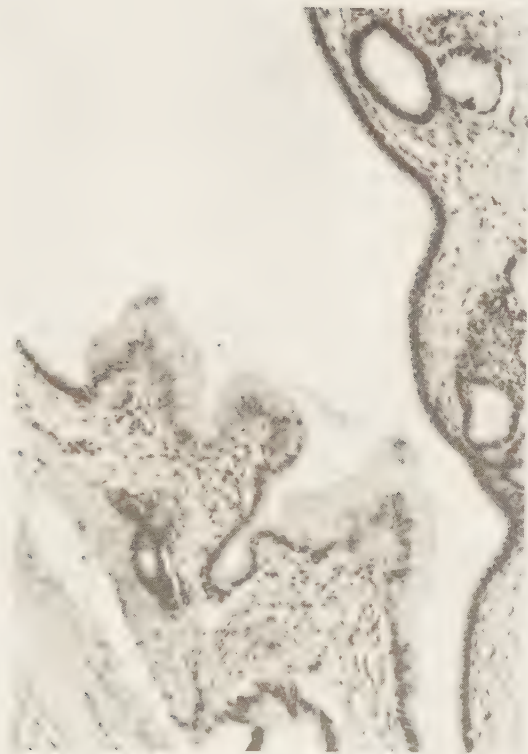


Abb. 30: Mucoide Transformation und plumpe papilläre Hyperplasie der Epitheltapete in einem Pankreasseitenast bei obstruierendem Pankreaskopf-Carcinom (HE, Vergr. 80fach).

Bei den nicht obstruierenden Tumoren fand sich in 3 von 6 Fällen in den tumorfernen Abschnitten keine und in 3 Fällen eine nur geringgradige interstielle Fibrose. Der Ductus Wirsungianus war 4mal normalkalibrig und in 2 Fällen mittelgradig dilatiert.

C. Alkohol und chronische Pankreatitis

Bei 74 unserer 104 Fälle konnten wir aus den Krankengeschichten Informationen über den täglichen Alkoholkonsum entnehmen.

Danach tranken:

- 26 Patienten weniger als 80 g/die
- 23 Patienten zwischen 80 und 160 g/die
- 25 Patienten mehr als 160 g/die.

Mehr als 80 g/die konsumierten:

- 85 % aller Patienten mit chronisch-calcifizierender Pankreatitis
- 57 % aller Patienten mit chronisch-fibrosierender Pankreatitis
- 0 % der Patienten mit Tumoren (siehe Tabelle 19 und Tabelle 20).

Tabelle 19: Alkoholkonsum pro Tag bei verschiedenen Pankreatopathien (n = 104)

Alkoholkonsum pro Tag	chronisch- calcifizie- rende Pan- kreatitis	chronisch- fibrosie- rende Pan- kreatitis	obstruk- tive Tumoren	nicht ob- struktive Tumoren
unter 80 g	13 %	31 %	90 %	-
80 - 160 g	32 %	19 %	-	-
über 160 g	39 %	21 %	-	-
keine Angaben	16 %	29 %	10 %	100 %

Tabelle 20: Alkoholkonsum pro Tag bei verschiedenen Pankreatopathien (74 Patienten mit Alkohol-Anamnese in der Krankengeschichte).

Alkoholkonsum pro Tag	chronisch- calcifizie- rende Pan- kreatitis	chronisch- fibrosie- rende Pan- kreatitis	Tumoren
unter 80 g	15 %	43 %	100 %
80 - 160 g	39 %	27 %	-
über 160 g	46 %	30 %	-

Eine Abhängigkeit zwischen täglichem Alkoholkonsum und dem Grad der Parenchymvernarbung ließ sich nicht sichern. Während allerdings nur 25 % der Patienten im Vergleichs-Kollektiv einen Alkoholkonsum von über 80 g/die aufwiesen, fanden sich bei den Patienten mit chronischer Pankreatitis der Grade I - IV 64 - 79 % (siehe Abb. 31).

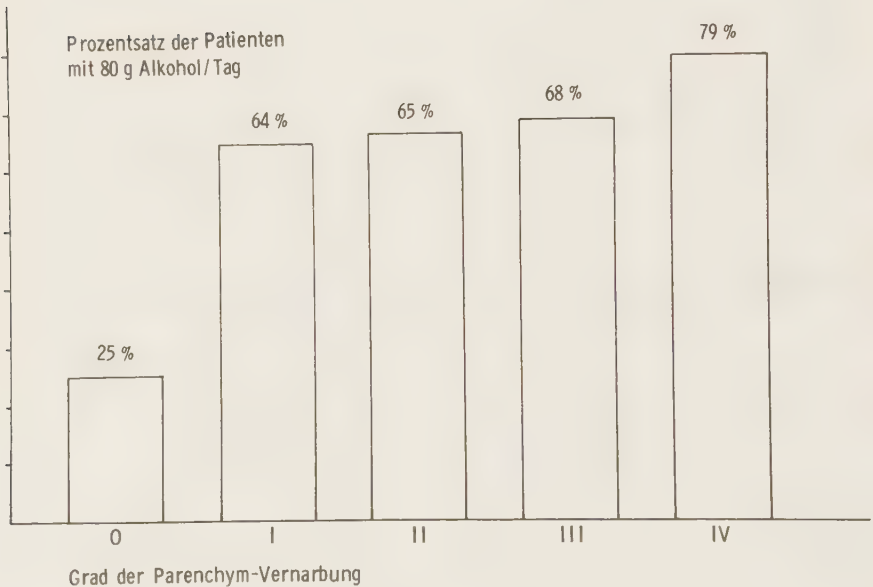


Abb. 31: Zusammenhang zwischen dem Grad der Parenchymvernarbung bei chronischer Pankreatitis und der relativen Anzahl der Patienten mit einem Alkoholkonsum über 80g/die.

Um zu prüfen, ob der Alkoholkonsum bei der Entstehung der Sekreteindickung im Pankreasgangsystem eine Rolle spielt, wurden der tägliche Alkoholkonsum und die Häufigkeit der Sekreteindickung im Pankreasgangsystem geprüft.

Bezüglich der Sekreteindickung im Ductus Wirsungianus ergab sich folgendes:

- bei den 25 Patienten mit einem Alkoholkonsum unter 80 g/die fand sich keine Sekreteindickung im Ductus Wirsungianus,
- bei den 23 Patienten mit 80 - 160 g/die Alkoholkonsum wurden 2 Fälle mit Dyschylie im Ductus Wirsungianus nachgewiesen (9 %) und
- bei den 23 Patienten mit Alkoholkonsum über 160 g/die waren es 4 Fälle (18 %).

Sekreteindickungen in den Pankreasseitenästen fanden sich bei

- 8 % der Patienten, die weniger als 80 g/die Alkohol konsumierten,
- 26 % der Patienten, die zwischen 80 und 160 g/die Alkohol tranken und
- 26 % aller Patienten, die mehr als 160 g/die konsumierten.

Da Sekreteindickungen in den Seitenästen in insgesamt 18 % aller Fälle gefunden wurde, heißt das, daß bei einem Alkoholkonsum von mehr als 80 g/die derartige Dyschyliden überdurchschnittlich häufig nachweisbar sind.

D i s k u s s i o n

Viele Veränderungen des Pankreasgangsystems sind Folge von Erkrankungen des Bauchspeicheldrüsenparenchyms. Der Pankreasgangbaum ist gewissermaßen ein "Zerrspiegel" für die Vorgänge im Parenchym. Deshalb versucht man durch die endoskopische retrograde Pankreatikographie (ERP) aus dem Bild des Gangbaums zur Diagnose der zugrunde liegenden Parenchymerkrankungen zu kommen.

Sowohl die röntgenologischen Kriterien der Gangveränderungen verschiedener Pankreatopathien (ANACKER 1962; ANACKER et al. 1972; CLASSEN u. DEMLING 1972; OGOSHI et al. 1973; STADELMANN et al. 1973; DEMLING et al. 1974; SEIFERT et al. 1975; KOCH et al. 1978) als auch das zugehörige makroskopische und lichtmikroskopische Erscheinungsbild des Ductus Wirsungianus und seiner Seitenäste (LEDERER u. STOLTE 1975; TROMMSDORFF 1977; STOLTE et al. 1977, 1978a, 1978b) wurden eingehend beschrieben.

Einen Schritt weiter geht die vorliegende Studie: Eine rasterelektronenmikroskopische Untersuchung des Ductus Wirsungianus (LEDERER et al. 1976), die den Hauptausführungsgang quasi "aus der Sicht des Bauchspeichels" darstellt, erlaubt, auch feinste Veränderungen der Gangoberfläche und der einzelnen Epithelien über einen längeren Gangabschnitt kontinuierlich darzustellen.

Dieser neue pathologisch-anatomische Ansatz erschien sinnvoll, denn noch immer sind eine Reihe entscheidender Probleme ungelöst bzw. strittig:

- Welches sind die ersten Veränderungen im Pankreasgang, die auf eine beginnende chronische Pankreatitis schließen lassen?
- Bestehen morphologisch in der Epitheltapete des Ductus Wirsungianus Unterschiede bei einer verkalkenden und einer nicht calcifizierenden chronischen Pankreatitis?
- Wann, warum und wie häufig sind Calcifizierungen bei der chronischen Pankreatitis zu beobachten?
- Unter welchen Umständen kommt es zu Sekreteindickungen im Gangsystem und bestehen Verbindungen zwischen der Sekreteindickung und der Ausbildung von Kalkkonkrementen?
- Warum und unter welchen Bedingungen treten Rarefizierungen im Mikrovilli-Besatz der Gangoberfläche auf und welche Auswirkungen hat diese Rarefizierung auf das Parenchym?
- Unter welchen Umständen finden sich Epithel-"Dysplasien" und stellen diese evtl. Vorstufen eines möglichen malignen Wachstums dar?
- Welche geringfügigen Gangveränderungen weisen evtl. auf ein frühes Stadium eines malignen Tumors hin?
- Läuft eine einmal begonnene chronische Pankreatitis gleichsam unabhängig von äußeren Einflüssen automatisch bis zum Erreichen des Endzustandes der völlig "ausgebrannten" Drüse weiter oder kann der Prozeß bei Fehlen von schädlichen Noxen zur Ruhe kommen?

Es wurde zunächst untersucht, ob bei bestimmten, histologisch gesicherten Erkrankungen des exokrinen Pankreas charakteristische rasterelektronenmikroskopische Gangbilder bestehen, ob Zusammenhänge zwischen rasterelektronenmikroskopischen Befunden und dem lichtmikroskopischen Erscheinungsbild des Gangbaums bzw. des Parenchym existieren, ob aus der Morphologie des Gangbaums Rückschlüsse auf den Zustand des Parenchyms möglich sind und ob die Höhe des Alkoholkonsums mit bestimmten Parenchym- und Gangbaumveränderungen in Zusammenhang zu bringen ist.

Wir haben versucht, möglichst viele morphologische Kriterien mit verschiedenen Methoden zu erfassen und miteinander zu vergleichen, um z.B. alle Stadien der chronischen Pankreatitis von minimalen Veränderungen bis hin zum metatryptischen Stadium der chronischen Pankreatitis weitgehend lückenlos beschreiben zu können.

Diskussion der Einzelergebnisse

A. Rasterelektronenmikroskopie

I. Chronische Pankreatitis

1. Das typische Bild des Ductus Wirsungianus bei chronischer Pankreatitis im Rasterelektronenmikroskop

1.1 Zusammenhang zwischen dem Grad der Parenchymvernarbung und der Gang-Oberflächenstruktur

Die glatte bzw. nur leicht gewellte Gangoberfläche ist das rasterelektronenmikroskopische Kennzeichen des unvernarbten Pankreas, während bei zunehmender Parenchymvernarbung bei der chronischen Pankreatitis die Oberfläche immer häufiger unruhig, grob-buckelig im Sinne einer Berg- und Tal-Landschaft gestaltet erscheint.

Glatte Oberflächen waren bei

- unvernarbten und geringgradig interstitiell fibrosierten Operations-Präparaten in 50 %,
- mittel- und stärkergradig vernarbten Präparaten in 30 % und
- völlig vernarbten metatryptischen Stadien der chronischen Pankreatitis wieder in 54 % der Fälle zu beobachten.

Fein-buckelige Oberflächen zeigten sich am häufigsten (45 %) bei fehlender, am seltensten (8 %) bei völliger Parenchymvernarbung, während grob-buckelige Oberflächen am häufigsten bei mittleren Vernarbungsgraden der chronischen Pankreatitis zu beobachten waren.

Diese Veränderungen sind in erster Linie durch die zunehmende Vernarbung des umgebenden Gewebes zu erklären. BECKER (1973) weist auf die vielfach nachzuweisende erhebliche Dickenzunahme der bindegewebigen Gangmanschette bei chronischer Pankreatitis hin, BECKER und STOLTE (1976) sehen in den durch die Vernarbung auf den Gang einwirkenden Zug- und Scherkräften die gemeinsame Ursache für Dilatation, Kaliberunregelmäßigkeiten und Schlängelungen des Ductus Wirsungianus. Dies sind morphologische Veränderungen, die schon röntgenologisch und makroskopisch am präparierten Pankreasgang zu diagnostizieren sind. Die bei geringgradiger Vergrößerung im Rasterelektronenmikroskop zu beobachtenden Oberflächenunregelmäßigkeiten im Bereich der makroskopisch glatt erscheinenden Wandanteile des Pankreasgangs sind durch die gleichen Mechanismen erklärbar.

Die im metatryptischen Stadium der chronischen Pankreatitis vermehrt auftretende glatte Oberfläche beschreiben LEDERER et al. (1976) als typisch für dieses Vernarbungsstadium. Dies scheint nach unseren jetzigen, an größeren Fallzahlen gewonnenen Ergebnissen in der Tendenz richtig zu sein. Andererseits weisen noch fast die Hälfte der metatryptischen Resektions-Präparate unruhige, zumeist grob-buckelige Oberflächen auf. Möglicherweise glättet sich die Gangoberfläche nicht schon bei Erreichen des Stadiums des "ausgebrannten" Parenchyms, sondern erst, wenn auch der Narbenzug in der Umgebung zur Ruhe gekommen ist.

1.2 Zusammenhang zwischen dem Grad der Parenchym- vernarbung und dem "Durchtrittsphänomen"

BECKER (1957, 1968) beobachtete am obstruierten Gallengang zunächst eine Abflachung der Epithelien, dann jedoch auch Epithelüberhöhungen und -Hyperplasien. Dieses Phänomen wurde dadurch erklärt, daß durch die verminderte Schutzwirkung der abgeflachten Epithelien leichter Gallebestandteile in das Epithel und durch das Epithel treten können und daß durch diese Irritationswirkung die Zellüberhöhungen und Hyperplasien als regeneratorsche Antwort zu verstehen sind.

In Analogie zu BECKER bezeichneten wir diese ähnliche Reaktionsform des Epithels im Ductus Wirsungianus als "Durchtrittsphänomen", obwohl uns dabei klar ist, daß wir damit einen morphogenetischen Mechanismus unterstellen, den wir an den Operations-Präparaten jedoch vielfach nicht nachweisen können.

Dieses enge räumliche Nebeneinander von überhöhten und abgeflachten Gangepithelien trat dann auch in unseren Präparaten nie generalisiert, sondern immer nur örtlich begrenzt an einigen Stellen der Gangoberfläche auf.

Wir beobachteten dieses Bild nur selten (9 %) bei gesunden und unvernarbten Pankreas-Präparaten, zunehmend häufiger bei fortschreitender Vernarbung (in 45 % der Fälle mit hochgradiger chronischer Pankreatitis), dagegen im metatryptischen Stadium der chronischen Pankreatitis wieder seltener (25 %). Das deutlich vermehrte Auftreten dieses Phänomens bei der "noch aktiven" Pankreatitis spricht dafür, es als Irritations- bzw. Reaktionszeichen aufzufassen, das bei gesunden Bauchspeicheldrüsen kaum und bei völlig vernarbten Pankreaten nicht mehr bzw. seltener auftritt.

Im Pankreas wurden derartige Epithelphänomene nach Gangunterbindungen im Tierexperiment, bei Gangverschluß durch maligne Tumoren und auch bei chronischer Pankreatitis beschrieben (JORNS 1926; GRAUER 1939; SARLES et al. 1965; CUBILLA u. FITZGERALD 1976).

Das Eindringen von Speichelbestandteilen aus dem Ganglumen zwischen oder in die Epithelien ist zwar gelegentlich auch bei chronischer Pankreatitis auf einen erhöhten Ganginnendruck zurückzuführen (Aufstau durch Windungen, Schlingelungen, Kaliberunregelmäßigkeiten, Verlegung durch Schleimpfropfe oder Kalkkonkremente), also rein mechanisch bedingt, zu diskutieren ist jedoch auch eine verminderte oberflächliche Epithelschutzwirkung durch Mikrovilli-Verlust (siehe unten). Die Antwort in der Epitheltapete ist dann vielfach eine überschießende Regeneration, die sich als "Durchtrittsphänomen" zu erkennen gibt.

Bei ausgebrannter chronischer Pankreatitis ist möglicherweise die Trophik der Epitheltapete deutlich verschlechtert, was erklären würde, daß in diesem Stadium Epithelhyperplasien und -Überhöhungen nur noch sehr selten beobachtet wurden, obwohl die Epithelien flach und die Mikrovilli meist rarefiziert waren. Andererseits spielt hier sicher auch die exkretorische Insuffizienz der Bauchspeicheldrüse eine Rolle.

1.3 Zusammenhang zwischen dem Grad der Parenchymvernarbung und dem Auftreten von Proliferationserscheinungen

Am Rande von unterschiedlich großen erosiven Zellgruppendefekten waren oft wulstartige epitheliale Forma-

tionen nachweisbar, die aus 20 bis zu mehreren 100 runden Zellen bestanden. Diese Zellen wiesen etwa den doppelten bis dreifachen Durchmesser normaler Gangepithelien auf und waren von dichten, zarten, kurzen und homogen verteilten Mikrovilli bedeckt. An Defekträndern bezeichneten wir sie als "Defektrand-Proliferationen", ansonsten als von Defekten unabhängige Proliferationen.

Derartige Proliferationen traten umso häufiger auf, je weiter die Vernarbung des Parenchyms fortgeschritten war. Im metatryptischen Stadium der chronischen Pankreatitis waren sie in 70 - 80 % der Fälle, bei gesunden unvernarbten Pankreaten dagegen nur in ca. 20 % zu beobachten.

Interessant ist, daß sich dieses Phänomen am häufigsten bei der ausgebrannten Drüse nachweisen läßt, während das "Durchtrittsphänomen" in diesen Fällen seltener als bei nur gering- oder mittelgradig vernarbten Resektions-Präparaten zu sehen ist. Es muß deshalb hier noch einmal auf die unterschiedliche Qualität beider Phänomene hingewiesen werden: Die sogenannte Proliferation besteht aus höchstens einigen 100, rasterelektronenmikroskopisch deutlich abgrenzbaren Zellen, das "Durchtrittsphänomen" erstreckt sich auf Areale von 10- bzw. 100 000en von Zellen.

Die Proliferationserscheinungen sind auch nicht mit der normalen Regeneration des Gangepithels zu vergleichen. Nach Abrasion der Epitheltapete im Tierexperiment ist nämlich das neu proliferierende, sich regenerierende Epithel zylindrisch und besteht aus sehr schmalen stiftförmigen Zellen (WEIDENHILLER et al. 1973). Wenn man also diese wulstartigen Proliferationen als Regenerationsversuche auffaßt, so muß festgehalten werden, daß diese Regenerationsversuche offensichtlich deutlich gestört sind.

Interessanterweise existiert auch noch eine andere Art der zellulären Reaktion an Defekträndern: Die Epithelien sind hier mit podienartigen Zellfortsätzen mit dem glatten Grund des Defektes (Basalmembran?) verbunden (siehe Abb. 32, zum Vergleich noch einmal die typischen Proliferations-Wülste in einem anderen Defektrand, siehe Abb. 33).

Offensichtlich ist die Epithelregeneration im Ductus Wirsungianus insbesondere bei fortgeschrittener chronischer Pankreatitis gestört. Zur Entstehung dieser Proliferate müssen eine verschlechterte Trophik, ein veränderter Ganginnendruck, eine veränderte Zusammensetzung des Bauchspeichels und - insbesondere bei den nicht an Defekträndern lokalisierten Proliferaten - eine ständig gesteigerte Regeneration mit hyperregeneratorischen Phänomenen diskutiert werden.

1.4 Zusammenhang zwischen dem Grad der Parenchymvernarbung und der Dichte der Mikrovilli

Jede Epithelzelle des Ductus Wirsungianus in einem gesunden Pankreas trägt einen homogenen Mikrovilli-Besatz. Die Glykokalix dieser Mikrovilli ist reich an schützenden Mucopolysacchariden.

Mikrovilli sind charakteristisch für absorptive (Dünndarm-Mucosa, proximaler Nierentubulus, Dissé'scher Raum) und sekretorische Eigenschaften (Pankreasacinuszellen, Paneth'sche Körnerzellen, kapilläre Gallengänge). DOERR (1953) erbrachte im Tierversuch den Nachweis der Resorption von Bestandteilen des Bauchspeichels



Abb. 32 und 33: Podienartige Epithel-Ausläufer im Randgebiet eines Epitheldefektes (oben, Vergr. 2500fach) im Vergleich zu den großen wulstarartigen Proliferationen im Randgebiet eines anderen Defektes (unten, Vergr. 500fach).

durch das Epithel der Seitengänge. Auch BECKER et al. (1955) weisen darauf hin, daß die Gangepithelien in Analogie zu den Nierentubuli einen Teil des Sekrets rückresorbieren. Auch die entwicklungsgeschichtliche Ableitung der Gangbaumepithelien von der entodermalen Darmanlage macht deren Fähigkeit zur Resorption wahrscheinlich (BOLCK 1960).

BÜRNER (1978) beweist indirekt durch transmissions-elektronenmikroskopische Untersuchungen die resorptive Funktion der Gangepithelien. Weiterhin stellt BÜRNER (1978) fest, daß beim Katzenpankreas Mikrovilli-Rarefizierungen als erste morphologische Zeichen nach Schädigung des Epithels durch Röntgenkontrastmittel auftreten. Nach NOVIKOFF und HOLZMANN (1970) wird die Zellmembran der Gangepithelien nach Verlust der mucopolysaccharidreichen Mikrofilamente (Glykokalix) auch für den Bauchspeichel angreifbar.

Bei unseren Untersuchungen waren die Mikrovilli in der Übersicht bei unvernarbten Pankreaten zu 85 % dicht, bei chronischer Pankreatitis wurden je nach Vernarbungsgrad noch bei 54 - 72 % der Fälle dichte Mikrovilli gefunden. Bei chronischer Pankreatitis sind die Mikrovilli der Gangepithelien demnach häufiger rarefiziert als bei gesunden Vergleichspräparaten. Dies trifft insbesondere für das metatryptische Stadium der chronischen Pankreatitis zu.

Als Ursachen für diese Mikrovilli-Rarefizierung kommen möglicherweise Schädigungen der Epithelien durch Druckerhöhung im Lumen, durch veränderte Zusammensetzung des Bauchspeichels oder durch Verminderung des Schleimschutzes in Betracht (NAKAMURA et al. 1972; BÜRNER 1978; WACHHAUSEN 1978). In unserer Untersuchung

ist auffällig, daß rasterelektronenmikroskopisch nur in 4 von 104 Fällen ein Schleimfilm auf der Epithel-tapete nachweisbar war. Dies mag Folge unserer Präpa-rationsmethode sein, grundsätzlich ist jedoch wenig über die Veränderungen der Schleimqualität und -quan-tität im Pankreasgangbaum bei der chronischen Pankrea-titis bekannt.

Vereinzelte fanden BÜRNER (1978) und WACHHAUSEN (1978) auch Cilien auf Gangepithelien des Katzenpankreas. auch im Pankreas des Huhnes, der Maus und der Ratte wurden Cilien an exokrinen, endokrinen und an Gangepi-thelien gefunden (MUNGER 1958; ZEIGEL 1962; BARADI u. BRANDIS 1969). Die Funktion dieser Cilien ist noch ungeklärt. Während manche Cilien sensorische Funktio-nen haben sollen (retinale Stäbchenzellen, Receptor-zellen des Innenohres, AFZELIUS 1969), anderen chemo-receptorische Funktionen zugesprochen werden (gastro-intestinale Hormonzellen: pH- und andere Änderungen des intestinalen Oberflächenmilieus, KOBAYASHI et al. 1970; KATAOKA 1973), streiten andere Autoren eine sensorische Funktion der cilientragenden Zellen aus-serhalb der bekannten Receptorzellen ab (SOROKIN 1962; GRILLO u. PALAY 1963). Einige Autoren sahen vermehrt Cilien in den Ausführungsgängen exkretorischer Drüsen niederer Tiere und betrachteten das gelegentliche Vor-kommen von Cilien in den Organen höherer Tierarten als evolutionäres Relikt (LATTA et al. 1961; GRISHAM u. PORTA 1963; GRISHAM 1963).

Wir haben bei unseren Untersuchungen des Ductus Wir-sungianus nur im Pankreasgang eines 4jährigen Kindes (Präparat nach Pankreasruptur) Cilien nachweisen kön-nen. Weitergehende Studien über die Häufigkeit, die Altersabhängigkeit, die Struktur und die mögliche Funk-tion dieser Cilien stehen noch aus.

1.5 Zusammenhang zwischen dem Grad der Parenchymvernarbung und der Mikrovilli-Rarefizierung auf einzelnen Zellen

Mikrovilli-Rarefizierungen auf einzelnen Zellen fanden sich insgesamt sehr häufig, bei chronischer Pankreatitis jedoch häufiger als bei Normal-Präparaten. Wir sahen derartige Rarefizierungen bei 50 % der unvernarbten und geringgradig vernarbten Resektions-Präparate, bei 60 % der mittelgradigen und hochgradigen chronischen Pankreatitis und bei 70 % im metatryptischen Stadium. Die Tatsache, daß diese Rarefizierungen bei Normal-Präparaten schon in der Hälfte aller Fälle zu beobachten sind, läßt den Verdacht aufkommen, daß möglicherweise die vielfältigen Manipulationen im Rahmen der Operation derartige akute Schäden gesetzt haben. Mikrovilli-Rarefizierungen sind z.B. auch nach mehrfachen Papillen-Kanülierungen im Tierexperiment beschrieben worden (BÜRNER 1978; WACHHAUSEN 1978).

Festzuhalten bleibt aber, daß Mikrovilli-Rarefizierungen bei chronischer Pankreatitis deutlich häufiger auftreten. Dies könnte die Ursache für die vermehrt auftretenden Einzel- und Zellgruppendefekte sein.

Außerdem werden die Gangepithelien mit fortschreitender Parenchymvernarbung zunehmend flacher (siehe unten). Deshalb besteht auch die Möglichkeit, daß die Mikrovilli-Rarefizierungen nicht nur vom Vernarbungsgrad, sondern auch von der Zellhöhe der Gangepithelien abhängig sind. Zu diskutieren wäre in diesem Zusammenhang auch eine mögliche Inaktivitätsatrophie, da die resorptive Funktion der Mikrovilli bei ausgebrannter chronischer Pankreatitis nicht mehr benötigt wird.

2. Unterschiede im rasterelektronenmikroskopischen Gangbild bei calcifizierender und nicht-calcifizierender chronischer Pankreatitis

Im rasterelektronenmikroskopischen Bild des Ductus Wirsungianus waren keine Unterschiede zwischen der chronisch-calcifizierenden und der chronisch-fibrosierenden bzw. -sklerosierenden Pankreatitis bei gleichem Vernarbungsgrad des Parenchyms zu erkennen. Dies gilt allerdings nur für Gangoberflächen-Areale, die fernab von "Kalklagern" bei der chronisch-calcifizierenden Pankreatitis lokalisiert sind. In derartigen Kalklagern, also unter den Kalkkonkrementen, ist häufig kein Epithel zu erkennen, die Epitheltapete ist hier meistens erodiert, vereinzelt sieht man chronisch-entzündliche Infiltrate in der Lamina propria, selten Plattenepithelmetaplasien und andere Gangepithel-Veränderungen.

II. Tumoren

1. Obstruierende Tumoren

Bezüglich der Ergebnisse dieser Untersuchungen muß einschränkend darauf hingewiesen werden, daß das Kollektiv der untersuchten Resektate mit Tumoren sehr klein und uneinheitlich ist.

Die Gangoberfläche ist im Bereich des Bauchspeichel-

Staus vor der Obstruktion deutlich "unruhiger" als in Normal-Präparaten: In 80 % der Fälle fand sich eine buckelige "Berg- und Tal-Landschaft", auch das Durchtrittsphänomen war mit 70 % überdurchschnittlich häufig. Mikrovilli-Rarefizierungen auf einzelnen Zellen wurden ebenfalls vermehrt beobachtet (70 %). Dagegen waren Proliferationserscheinungen an Defekträndern nicht häufiger als bei Normal-Präparaten ohne Gangobstruktion. Proliferationen unabhängig von Defekträndern traten dagegen doppelt so häufig auf wie in Normal-Präparaten.

Die unruhige buckelige Gangoberfläche, das gehäufte Auftreten des Durchtrittsphänomens und die vermehrten Mikrovilli-Rarefizierungen lassen sich durch den erhöhten Gang-Innendruck erklären (BECKER 1957, 1968; BÜRNER 1978).

Die vermehrt gefundenen Proliferationen könnten Vorstufen der von CUBILLA u. FITZGERALD (1976) beschriebenen papillären Hyperplasien in Pankreasgängen fernab vom Carcinom sein. Lichtmikroskopisch fanden wir besonders in den Seitenästen bei Pankreaskopf-Carcinomen ebenfalls gehäuft derartige papilläre Hyperplasien. Unser Material ist jedoch zu klein, um hierzu Stellung zu nehmen. Bei der noch nicht abgeschlossenen Auswertung unseres gesamten Operationsmaterials (STOLTE et al. in Vorbereitung) haben wir jedoch den Eindruck, daß sich in tumorfernen Abschnitten beim Pankreaskopf-Carcinom morphologische Kriterien zur Unterscheidung von der chronischen Pankreatitis finden lassen:

1. die obstruktive Form der chronischen Pankreatitis;
2. das deutlich seltenere Vorkommen der adaptiven Intimafibrose der intrapankreatischen Arteriolen (KAISER u. HOMMEL 1975);
3. das vermehrte Auftreten von papillären Hyperplasien und mucoiden Transformationen des Gangepithels;

4. das Fehlen der bei der chronischen Pankreatitis häufig vorkommenden Hyperplasie der Brunner'schen Drüsen im Duodenum (STOLTE u. SCHWABE 1976).

Zu klären bleibt auch noch, ob die papillären Epithelhyperplasien nur eine vorübergehende Reaktion auf den erhöhten Gang-Innendruck darstellen, denn in Obduktions-Präparaten ist vielfach nur noch eine Epithelabflachung darzustellen (HAUNZ u. BAGGENSTOSS 1950).

2. Nicht obstruierende Tumoren

Im Gangbaum von Pankreaten mit Tumoren, die den Ductus Wirsungianus nicht obstruierten, ließen sich raster-elektronenmikroskopisch keine Abweichungen vom unvernarbten gesunden Pankreas erkennen.

Dies ist für die klinische Diagnostik von Bedeutung, denn ein Pankreastumor ist in der ERP erst dann zu erkennen, wenn er im Gangsystem Spuren hinterläßt. Allerdings muß auch hier einschränkend darauf hingewiesen werden, daß unser Kollektiv der nicht obstruierenden Tumoren ebenfalls zu klein und zu inhomogen für weitergehende Aussagen ist.

III. Beziehungen zwischen einzelnen rasterelektronenmikroskopischen Befunden

1. Zusammenhänge zwischen Mikrovilli-Rarefizierungen und Zelldefekten

Wenn Einzelzelldefekte in der Epitheltapete des Ductus

Wirsungianus zu beobachten waren, fanden sich gleichzeitig Mikrovilli-Rarefizierungen auf einzelnen benachbarten Epithelzellen doppelt so häufig wie in Fällen ohne Einzelzelldefekte. Auch in Verbindung mit Zellgruppen-Defekten sahen wir Mikrovilli-Rarefizierungen auf einzelnen Epithelzellen oder auf kleineren Zellgruppen in der Umgebung deutlich vermehrt gegenüber Fällen ohne Defekte.

Die Tatsache, daß Zelldefekte und Mikrovilli-Verluste auf einzelnen benachbarten Epithelien meist räumlich benachbart anzutreffen sind, macht folgende formale Pathogenese des Epithelzell-Untergangs wahrscheinlich:

Am Anfang steht die Rarefizierung und schließlich der völlige Verlust der Mikrovilli, dann folgt die Zerstörung der apikalen Zellmembran, so daß schließlich ein Einzelzelldefekt wie ein ausgestanzt wirkendes Loch in der Epitheltapete zurückbleibt. Gehen mehrere benachbarte Epithelien zugrunde, so entsteht ein kleinerer oder größerer erosiver Defekt.

Dieser formalpathogenetische Ablauf des Zelluntergangs wird durch die tierexperimentellen Untersuchungen an Katzen-Bauchspeicheldrüsen von WACHHAUSEN (1978) und BÜRNER (1978) unterstützt. Nach Schädigung der Pankreas-gangepithelien durch Röntgenkontrastmittel fanden diese Autoren ebenfalls rasterelektronenmikroskopisch und transmissionselektronenmikroskopisch Mikrovilli-Verluste und Einzelzelldefekte.

Bei der Übereinstimmung im morphologischen Ablauf des Zelluntergangs muß jedoch auf die unterschiedlichen kausalen Bedingungen eingegangen werden. Während WACHHAUSEN und BÜRNER für die von ihnen beobachteten akuten Zellschäden den erhöhten Ganginnendruck sowie

die chemischen und physikalischen Eigenschaften der Kontrastmittel verantwortlich machen, ist bei unseren Operations-Präparaten dieser Mechanismus auszuschließen, da die klinische Pankreasgang-Darstellung in der Regel mehrere Wochen zurücklag. Akute Zellschäden könnten in unseren Präparaten durch intraoperative Traumatisierung der Bauchspeicheldrüse (Anschlingen der Drüse, Abknickung und nachfolgende Druckerhöhung im Gang, Unterbrechung der Blutversorgung) verursacht worden sein. Andererseits entstehen die Defekte möglicherweise auch durch langfristig einwirkende Faktoren im Rahmen der chronischen Pankreatitis. Hier wären Druckerhöhung (Verlegung des Ductus Wirsungianus durch Speicheleindickungen, Kalkkonkremente, Abflußbehinderungen durch multiple Kaliberunregelmäßigkeiten und Schlängelungen, Papillenveränderungen usw.), eine gestörte Ernährung der Pankreasgangepithelien und evtl. auch Autodigestionsmechanismen und mangelnder Schleim-schutz zu diskutieren.

Die Graduierung der Mikrovilli-Rarefizierung in der Übersichtsvergrößerung hat gezeigt, daß beim Auftreten von Einzelzelldefekten die Mikrovilli in fast 50 % der Fälle rarefiziert waren und daß andererseits Mikrovilli-Rarefizierungen nur bei 22 % der Fälle ohne Einzelzelldefekte nachweisbar waren.

Auch wenn der Mikrovilli-Rasen großflächig verdünnt erschien, fanden sich einzelne Zellen, die gegenüber ihrer Umgebung noch weniger Mikrovilli aufwiesen. Dies war in 49 % der Fälle mit dichtem Mikrovilli-Rasen, in 62 % der Fälle mit geringgradig rarefizierten Mikrovilli und in 100 % der Fälle mit allgemein stark rarefizierten Mikrovilli zu beobachten.

IV. Zusammenhänge zwischen rasterelektronenmikroskopischen und histologischen Befunden am Pankreasgang

1. Zusammenhang zwischen rasterelektronenmikroskopischem Befund und Grad der Dilatation des Ductus Wirsungianus

Eine glatte Oberflächenstruktur des Ductus Wirsungianus war einerseits bei nicht- oder nur geringgradig dilatierten und andererseits bei hochgradig ektatischen Gängen nachweisbar (42,5 bzw. 58 %). Dagegen fanden sich bei mäßig dilatiertem Ductus Wirsungianus nur in 28 % glatte Oberflächen, hier dominierte die unruhige Berg- und Tal-Landschaft.

Kongruente Befunde ergaben sich für die Zelloberflächen-Form: Bei geringgradiger und hochgradiger Dilatation waren die Zelloberflächen in 63 bzw. 70 % flach, bei mittelgradiger Dilatation dagegen nur in 36 %. Bei normaler zylinderepithelialer Auskleidung in nicht dilatierten Gängen war die Zelloberfläche leicht vorgewölbt.

Diese Befunde entsprechen dem Vergleich der Rasterelektronenmikroskopie mit dem Grad der Vernarbung, so daß aus dem rasterelektronenmikroskopischen Bild der Oberfläche des Ductus Wirsungianus einerseits Rückschlüsse auf den Grad der Parenchymvernarbung und andererseits auf den Grad der Dilatation möglich sind. Schon hier zeichnet sich ab, daß zwischen dem Grad der Parenchymvernarbung bei chronischer Pankreatitis

und dem Grad der Ektasie des Ductus Wirsungianus lineare Zusammenhänge bestehen (siehe unten).

Auch bezüglich der Mikrovilli-Rarefizierungen ergeben sich ähnliche Befunde wie in Abhängigkeit vom Grad der Parenchymvernarbung: Während beim nicht erweiterten Ductus Wirsungianus die Mikrovilli in 87 % der Fälle nicht rarefiziert sind, findet sich in 90 % bei mittel- und hochgradig erweiterten Gängen eine mittel- bzw. hochgradige Mikrovilli-Rarefizierung.

Das gleiche gilt für die Analyse der Mikrovilli-Rarefizierungen auf einzelnen Zellen bei starker Vergrößerung: Je stärker der Gang dilatiert war, desto häufiger waren auch Verdünnungen im Mikrovilli-Besatz nachweisbar (39 % in nicht dilatierten Gängen, 62, 63 und 70 % bei gering-, mittel- und hochgradig ektatischem Ductus Wirsungianus).

Für die Häufigkeit des Auftretens der Epithel-Proliferationen im Ductus Wirsungianus ließ sich eine derartig gute Abhängigkeit vom Grad der Dilatation nicht nachweisen. Defektrand-Proliferationen traten jedoch bei weit dilatierten Gängen häufiger auf als bei normalkalibrigen oder gering- oder mittelgradig ektatischen Drüsenausführungsgängen. Ein deutlicher Häufigkeitsgipfel für die von Defekträndern unabhängigen Proliferationen des Gangepithels war bei weit dilatierten Gängen jedoch nicht nachweisbar.

Diese Befunde sprechen dafür, daß in die formal-pathogenetischen Überlegungen nicht nur der Grad der Parenchymvernarbung, sondern auch der Grad der Gangdilata-tion, deren Ursache und zeitliche Dynamik eingehen müssen (siehe unten).

2. Zusammenhang zwischen histologisch diagnostizierter Epithelart im Ductus Wirsungianus und verschiedenen rasterelektronenmikroskopischen Befunden

Unsere Untersuchungen haben gezeigt, daß eine glatte bis feingewellte Oberfläche charakteristisch für die normale, nicht vernarbte Bauchspeicheldrüse mit nicht dilatiertem Ausführungsgangsystem ist. Bei der grob-buckeligen Oberfläche findet sich typischerweise kubisches oder wechselnd hohes Epithel in mittelgradig oder hochgradig dilatierten Gängen bei fortgeschrittener chronischer Pankreatitis. Im metatryptischen Stadium ist die Gangoberfläche vielfach wieder glatt, das Epithel ist - falls der Gang sehr stark erweitert ist - endothelartig abgeflacht.

Über die Morphogenese der verschiedenen Epithelformen läßt sich im Augenblick nur spekulieren, da wir noch zu wenig über die grundsätzlichen Mechanismen der Regeneration des Pankreasgangepithels und die Reaktionen auf physikalische und chemische Einflüsse wissen. Sicher hat das Zylinderepithel ein plastisches Anpassungsvermögen, doch bei chronischen tryptischen Prozessen bzw. Vernarbungen in der Umgebung, bei wechselnder Zusammensetzung des Sekrets, unterschiedlichem Ganginnendruck, Speichelstau, Schleimqualität-Veränderungen und evtl. auch bei Durchblutungsstörungen spielen wahrscheinlich trophische Störungen eine Rolle. Für die gestörte Trophik spricht die zunehmende Abflachung des Epithels mit zunehmender Vernarbung und zunehmender Dilatation des Gangsystems. Für das metatryptische Stadium der chronischen Pankreatitis ist auch eine Inaktivitätsatrophie der Epithelien zu diskutieren (LEDERER 1976).

Für die gestörte Regeneration spricht auch, daß "unruhige" wulstige Proliferationen der Epitheltapete bei endothelartig abgeflachtem und besonders bei wechselnd hohem Epithel nachweisbar waren, also bei jenen Epithelarten, die im allgemeinen eine weiter fortgeschrittene Ver-narbung des Parenchyms anzeigen.

3. "Entzündliche Gangreaktion" und Rasterelektronen-mikroskopie

Als "entzündliche Gangreaktion" haben wir histologisch nachweisbare akute, vorwiegend granulozytäre Infiltrate im Ganglumen und/oder in der Lamina propria bezeichnet. Bei dieser akuten Entzündung können auch Epithelab-lösungen und flache Gangulcera auftreten. Da diese Reak-tion jedoch immer nur lokal begrenzt nachweisbar ist und da wir nur wenige derartige Fälle registriert haben, ist es nicht verwunderlich, daß bei der rasterelektro-nenmikroskopischen Untersuchung keine charakteristi-schen Korrelate gefunden wurden. Die bei diesen Fällen häufig gesehene buckelige Oberfläche und die Mikro-villi-Rarefizierungen auf einzelnen Zellen sind auch ohne akut-entzündliche Veränderungen im Gang nachweis-bar. Auch die "Pfröpfe" sind wahrscheinlich nicht auf eine leukozytäre Infiltration der Lamina propria zu-rückzuführen, sondern eher Schleimpfröpfe, die gerade aus der Mündung einer tubulären Gangdrüse austreten.

Die Ursachen der akut-entzündlichen Gangreaktion sind noch nicht hinreichend geklärt. Diskutiert werden Epithelschädigungen durch Kontrastmittel oder Keimein-schleppung bei der ERP. Eine genaue Analyse dieses Zusammenhangs steht jedoch noch aus.

4. Das Auftreten des sogenannten "Durchtrittsphänomens"

Das Durchtrittsphänomen tritt in Gängen, die durch maligne Tumoren verlegt sind, im Bereich des aufgestauten Sekrets in 70 % der Fälle und damit mehr als doppelt so häufig wie im Durchschnitt aller anderen Fälle auf. Es ist also wahrscheinlich eine Reaktion auf eine akute Erhöhung des Speicheldrucks (siehe oben). Der Vergleich mit den histologischen Befunden zeigt, daß das Durchtrittsphänomen überdurchschnittlich häufig in Verbindung mit kubischem und wechselnd hohem Epithel zu finden ist, während es in Verbindung mit endothelartig abgeflachtem Epithel beim metatryptischen Stadium der chronischen Pankreatitis nur selten (6 %) zu beobachten war. Dies liegt wahrscheinlich daran, daß bei der "ausgebrannten" Drüse kaum noch ein Speichelstau zu erwarten ist, denn bei obstruierenden Tumoren läßt sich das Durchtrittsphänomen auch bei ansonsten sehr stark abgeflachtem Epithel nachweisen.

5. Histologie

Der Grad der Parenchymvernarbung bei der chronischen Pankreatitis korreliert gut mit anderen histologischen Befunden: dem Grad der Dilatation des Ductus Wirsungianus, der Epithelart im Pankreasgang und dem Typ der Vernarbung.

Auch in unserem Untersuchungsgut war nachweisbar, daß in der Regel mit zunehmender Vernarbung des exokrinen Parenchyms der Bauchspeicheldrüse bei der chronischen Pankreatitis der Grad der Dilatation des Ductus Wirsungianus stärker wird (JANOWITZ u. DREILING 1958; NETTE 1976; BECKER u. STOLTE 1976; TROMMSDORFF 1977; STOLTE 1978).

Ein ähnlicher Zusammenhang besteht zwischen dem Grad der Parenchymvernarbung und der Art des Epithels im Hauptgang:

Zylinderepithel trat vorwiegend bei Pankreaten ohne chronische Pankreatitis und bei nur geringgradiger Vernarbung gehäuft auf, kubisches Epithel war in Fällen mit geringgradiger, mittelgradiger und hochgradiger Vernarbung nachweisbar, wechselnd hohes Epithel trat vor allem bei hochgradiger chronischer Pankreatitis aber auch bei der "ausgebrannten Drüse" gehäuft auf und endothelartig abgeflachtes Epithel fanden wir vor allem im metatryptischen Stadium der chronischen Pankreatitis.

Da zwischen dem Grad der Parenchymvernarbung und dem Grad der Dilatation des Ductus Wirsungianus ein enger Zusammenhang besteht, ist es nicht verwunderlich, daß die Art des Epithels nicht nur ein Indikator für das Stadium der chronischen Pankreatitis, sondern auch für den Grad der Dilatation des Gangbaums ist. In nicht dilatierten Pankreasgängen fanden wir in 83 % Zylinderepithel, bei geringgradig dilatiertem Ductus Wirsungianus waren alle Epithelarten durchschnittlich häufig vertreten, bei mittelgradiger Dilatation überwiegt das kubische Epithel und auch wechselnd hohes findet sich vermehrt, während endothelartig abgeflachtes und zylindrisches Epithel in diesem Stadium der chronischen Pankreatitis bzw. bei diesem Grad der Dila-

tation des Pankreasganges selten nachweisbar ist. Bei hochgradig dilatiertem Pankreasgang ist überwiegend endothelartig abgeflachtes Epithel anzutreffen, auch wechselndes Epithel findet sich überdurchschnittlich häufig, während zylindrisches und kubisches Epithel kaum noch nachweisbar sind.

Auch HAUNZ und BAGGENSTOSS (1950) betonen, daß mit zunehmender Gangdilatation das Epithel immer flacher wird. Wir sind der Ansicht, daß die Epithelabflachung ebenso wie die Gangdilatation Folge der fortschreitenden Parenchymvernarbung im Rahmen der chronischen Pankreatitis sind.

Der histologische Vergleich der Epithelart im Ductus Wirsungianus und in den Seitenästen ergab in 70 - 80 % der Fälle eine Übereinstimmung. Aus der Beobachtung, daß kubisches Epithel in den Seitenästen in 26 % der Fälle noch mit hohem zylindrischen Epithel im Hauptgang kombiniert ist und bei wechselndem Seitenastepithel in 18 % der Fälle kubisches und in 9 % zylindrisches Hauptgangsepithel vorkommt, ließe sich die Vermutung ableiten, daß sich die Veränderungen der Epithelart im Rahmen der chronischen Pankreatitis zuerst in den Seitenästen abspielen. Andere Beobachtungen, z.B. die Kombination von kubischem Seitengangsepithel mit endothelartig abgeflachtem Epithel im Ductus Wirsungianus sprechen jedoch gegen diese Hypothese.

Der enge Zusammenhang zwischen dem Grad und dem Typ der Parenchymvernarbung ist logisch: Ist die Fibrose nur interlobulär in Szene gegangen, so ist der Grad der Parenchymvernarbung nur geringgradig. Bei mittelgradiger chronischer Pankreatitis zeigt sich in 2/3 der Fälle

zusätzlich auch schon eine intralobuläre Sklerose, während bei weiter fortgeschrittener Vernarbung (Grad III) immer sowohl eine inter- als auch intralobuläre Fibrose bzw. Sklerose nachweisbar ist. Hieraus ließe sich ein chronologischer Ablauf des Vernarbungsprozesses ableiten: Am Anfang steht vielfach das Speichelödem und die Ödemfibrose zwischen den Drüsenläppchen, schließlich wird auch das lobuläre exokrine Drüsenparenchym fibrosiert bzw. autodigestiv destruiert und narbig ersetzt (Lit. siehe BECKER 1973).

Die histologischen Untersuchungen haben noch einen anderen Zusammenhang deutlich gemacht: Das überdurchschnittlich häufig gemeinsame Vorkommen von Sekreteindickungen und Verkalkungen im Gangsystem und deren Abhängigkeit vom Grad der Parenchymvernarbung.

Am Anfang der Verkalkung scheint die Dyschylie zu stehen. Die eiweißreichen eosinophilen Präzipitate treten offensichtlich zunächst gehäuft in den Seitenästen und im späteren Stadium der Erkrankung auch im Ductus Wirsungianus auf. Denn während in den Fällen mit Speichелеindickungen in den Seitenästen nur in 27 % derartige Sekretpfropfe auch im Ductus Wirsungianus nachweisbar waren, waren die Sekreteindickungen im Hauptgang zu 60 % auch mit derartigen Pfröpfen in den Seitenästen kombiniert.

Für die Annahme, daß die Sekreteindickungen am Anfang der Calcifizierung stehen, spricht einmal die Beobachtung, daß sie überdurchschnittlich häufig gemeinsam vorkommen und daß Sekreteindickungen ohne Kalk in der Umgebung relativ selten beobachtet werden. Die Speichelpfropfe waren häufig mit Verkalkungen kombiniert, so

fanden sich bei Eindickungen in den Seitenästen 70 % Kalkablagerungen und bei Speichelpfröpfen im Ductus Wirsungianus 75 % Verkalkungen im Gangsystem. Ist die Verkalkung im Ductus Wirsungianus jedoch schon weit fortgeschritten, so sinkt der Anteil der Speichelpfröpfe auf 13 %.

Unsere Untersuchungen sprechen jedoch im Gegensatz zu den Ergebnissen von SARLES und anderen Autoren (Lit. siehe SARLES et al. 1977; SARLES u. SINGER 1978) nicht dafür, daß die Sekretpfröpfe am Anfang der chronischen, auch nicht der alkoholisch bedingten chronischen Pankreatitis stehen (über die Rolle des Alkohols siehe unten). Bei unvernarbten oder nur geringgradig fibroisierten Operations-Präparaten fanden wir nur sehr selten Sekreteindickungen, der Häufigkeitsgipfel dieser Speichelpfröpfe lag im mittel- und hochgradigen Stadium der chronischen Pankreatitis, um im metatryptischen Stadium wieder seltener zu werden. Kalk fand sich im Gangsystem bei fehlender und geringgradiger Vernarbung überhaupt nicht, bei mittelgradiger chronischer Pankreatitis sehr selten (5 %), bei hochgradiger chronischer Pankreatitis dagegen in 60 % und im metatryptischen Stadium sogar in 80 %. Diese Zahlen beziehen sich auf die Verkalkungen in den Seitenästen, die entsprechenden Werte für den Ductus Wirsungianus weichen jedoch nur unwesentlich davon ab.

Aus diesen Ergebnissen läßt sich folgender chronologischer Ablauf vermuten: Sekreteindickungen treten etwa ab Erreichung des Stadiums der mittelgradigen Vernarbung auf, also etwa zu dem Zeitpunkt, an dem die Vernarbung sich auch in den Drüsenläppchen und nicht nur interlobulär abspielt. Diese Speichelpfröpfe scheinen

dann recht schnell zu verkalken. Der Umschlagspunkt von der Sekreteindickung in die Calcifizierung liegt im Übergang von der mittelgradigen chronischen Pankreatitis in das hochgradige Stadium.

Die Annahme einer primär gestörten Speichelproduktion in den Acinusepithelien mit Auftreten eines atypischen Proteins (Lit. siehe SEIFERT 1977) ist also aufgrund unserer Untersuchungen anzuzweifeln. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt auch eine elektronenmikroskopische Studie aus unserem Arbeitskreis (NAPITUPULU, in Vorbereitung).

Sicher scheint zu sein, daß Speichелеindickungen den Kristallisationspunkt für Calciumcarbonatbildungen darstellen. Diese Speichelpfröpfe stehen jedoch nach unseren Untersuchungen nicht am Anfang der chronischen Pankreatitis, sie treten erst in fortgeschrittenen Stadien des Parenchymuntergangs auf. Die Entstehung dieser Schleimpfröpfe ist aus morphologischer Sicht auf mehreren Wegen möglich: Durch Untergang des exkretorischen Parenchyms kann sich nicht nur die Quantität, sondern auch die Qualität des Proteochylus ändern. Durch die Parenchymvernarbung kann aber auch die Blut-Speichel-Schranke in den Isthmen beeinträchtigt werden, also auch die Quantität und Qualität des Hydrochylus verändert werden, so daß schließlich ein falsches Mischungsverhältnis zwischen Proteo- und Hydrochylus entsteht.

Hinzu kommt die Behinderung des Speichelflusses durch die Verzerrungen des Gangsystems: Schlängelungen und Kaliberunregelmäßigkeiten führen zum lokalen oder generalisierten Speichelstau, ja selbst die nur raster-elektronenmikroskopisch nachweisbaren Unregelmäßigkeiten

in der Epitheltapete zwischen diesen schon röntgenologisch und makroskopisch nachweisbaren "Staumauern" hemmen den Speichelfluß. Durch die chronische Pankreatitis wird aber auch - wie wir in dieser Studie gezeigt haben - die Qualität der Epithelien im Gangsystem und die Morphologie der tubulären Gangdrüsen (auf die wir hier nicht eingegangen sind) geändert. Dadurch ist der Regelkreis des Speicheltransports und der sekundären Beeinflussung der Speichelzusammensetzung durch Resorption von Speichelbestandteilen im Gang und Beimischung von in den Gangepithelien und den tubulären Drüsen produzierten Mucopolysacchariden gestört, so daß schließlich eiweißreiche zähe Präzipitate und Pfröpfe entstehen, in denen Calciumbicarbonat zu Calciumcarbonat ausfallen kann.

Die Annahme einiger Autoren (SORS u. LEMAIGRE 1965; FEROLD 1965; NAKAMURA et al. 1972), daß die vermehrte Schleimbildung bei wechselnd hohem Epithel und mucoider Transformation des Gangepithels prädisponierend für Speicheleindickungen und Verkalkungen sein soll, wird durch die von uns gehäuft im Stadium der mittel- und hochgradigen chronischen Pankreatitis gefundenen wechselnd hohen Epitheltapete gestützt.

Das Kollektiv der Tumoren (Papillen-, Pankreas- und Choledochus-Tumoren) ist zu uneinheitlich und zu klein, um klare histologische Zusammenhänge zwischen der Art und Lokalisation des Tumors und der Veränderungen im tumorfernen Parenchym und Gangsystem darstellen zu können.

Bei den obstruierenden Tumoren handelte es sich überwiegend um Papillen-Carcinome, die noch nicht zu einer

Vernarbung oder nur zu einer geringgradigen interstitiellen Fibrose des Parenchyms geführt hatten. Ein hochgradiger narbiger Ersatz des Drüsenparenchyms sahen wir nur bei einem ductalen Pankreaskopf-Adenocarcinom und einem Cystadenocarcinom im Caput. Demgegenüber fand sich bei den nicht obstruierenden Tumoren nur eine lokale, peritumoröse geringgradige interstitielle Vernarbung. Bei diesen Tumoren war das Gangsystem zu 70 % nicht dilatiert, die Art der Gangepithelien wich kaum von der bei Normalpräparaten ab.

Bei den obstruierenden Tumoren (n = 10) waren 20 % der Hauptausführungsgänge noch nicht dilatiert, 20 % mittelgradig und 60 % hochgradig erweitert. Hier ist der Grad der Dilatation unabhängig vom Grad der Parenchymvernarbung und außerdem war in diesen Fällen die Ektasie des Hauptgangs vielfach weiter fortgeschritten als die der Seitenäste. Dies steht im Widerspruch zur Theorie der Entstehung der Gangdilatation durch Narbenzug von außen (BECKER u. STOLTE 1976). Offensichtlich hat der Ductus Wirsungianus trotz seiner bindegewebigen Wandmanschette bei akutem hochgradigem Speichelstau doch auch die Fähigkeit zur aktiven Dilatation. Hierfür spricht auch die in diesen Fällen vielfach nachweisbare starke Verschmälerung der Lamina propria der Gangwandung. In einer größeren Studie müssen diese Zusammenhänge noch genauer abgeklärt werden. Das gleiche gilt für andere Carcinom-assoziierte Veränderungen in der Bauchspeicheldrüse, die wir schon oben diskutiert haben.

C. Die Rolle des Alkohols bei der Entwicklung der chronischen Pankreatitis

Es wurde untersucht, ob zwischen der Höhe des Alkoholkonsums und der histologisch nachweisbaren Sekreteindickung, der Verkalkung und dem Grad der Parenchymvernarbung und dem Typ der chronischen Pankreatitis Zusammenhänge zu erkennen sind.

Bei 74 von 104 Patienten fanden wir in den Krankengeschichten Angaben bezüglich des Alkoholkonsums, wobei jedoch kritisch einschränkend vermerkt werden muß, daß diese Angaben von den Patienten selbst stammen. Wir sind uns dessen bewußt, daß dieses Kollektiv für die Untersuchung von der Höhe des Alkoholkonsums und histologischen Veränderungen in der Bauchspeicheldrüse zu klein ist. Diese Studie ist für diese Zusammenhänge nur eine Pilot-Studie. Eine Untersuchung zum Thema "Alkohol und chronische Pankreatitis" anhand unseres gesamten Operationsmaterials ist in Vorbereitung (ALTENÄHR 1979, dort auch ausführliche Literatur).

Es ergab sich, daß 85 % aller Patienten mit chronisch-calcifizierender, 57 % der Patienten mit nicht-calcifizierender Pankreatitis, jedoch kein einziger der Patienten mit Pankreastumoren einen Alkoholkonsum von mehr als 80 g/die angegeben hatten. Nur 1/4 der Patienten ohne chronisch-entzündliche oder tumoröse Erkrankung der Bauchspeicheldrüse (z.B. traumatische Ruptur) tranken über 80 g/die Alkohol, jedoch keiner über 160 g/die.

Diese Zahlen belegen die dominierende Rolle des Alkoholabusus in der Ätiologie der chronischen Pankreatitis. Andererseits erscheint es jedoch fraglich, ob aus einer Speicheldrüsenerkrankung im Gangsystem oder aus der Calcifizierung auf die ätiologische Rolle des Alkohols zurückgeschlossen werden darf (Diskussion und Literatur siehe oben). Aus den Ergebnissen unserer Untersuchung läßt sich eher folgern, daß zwischen dem Grad der Parenchymvernarbung und dem Auftreten von Schleimpfröpfen und Verkalkungen ein Zusammenhang besteht. Allerdings fanden wir auch Indizien dafür, daß der Grad der Parenchymvernarbung mit zunehmendem Alkoholkonsum steigt: Mehr als 80 g/die Alkohol konsumierten 25 % der Patienten aus dem Vergleichs-Kollektiv, 64 % der Patienten mit geringgradiger, 65 % mit mittelgradiger, 68 % mit hochgradiger chronischer Pankreatitis und 69 % der Patienten mit chronischer Pankreatitis im metatryptischen Stadium. Wir schließen aus diesen, wegen der kleinen Fallzahlen statistisch nicht signifikanten Zusammenhänge, jedoch nicht, daß zum Erreichen des metatryptischen Stadiums der chronischen Pankreatitis in der Regel ein höherer Alkoholkonsum erforderlich ist. Wir meinen vielmehr, daß die Progression der chronischen Pankreatitis bei der Existenz von Gangkaliberunregelmäßigkeiten gewissermaßen schon vorprogrammiert ist (STOLTE 1978) und daß der fortbestehende Alkoholabusus die Progression allenfalls beschleunigt.

S c h l u ß f o l g e r u n g e n

Den Veränderungen der Pankreasgangepithelien bei verschiedenen Pankreatopathien ist bisher nur wenig Aufmerksamkeit geschenkt worden, obwohl doch z.B. gerade das Gangepithel die Matrix der meisten Pankreas-Carcinome ist. Die ersten rasterelektronenmikroskopischen Befunde des Gangbaums bei der chronischen Pankreatitis sind aus unserem Arbeitskreis vor zwei Jahren publiziert worden (LEDERER et al. 1976). Durch die Fortsetzung dieser ersten Studie und die Kombination der Rasterelektronenmikroskopie mit der histologischen Untersuchung und der Analyse der Alkoholanamnese der Patienten und den Vergleich der Befunde bei gesunden Bauchspeicheldrüsen und bei Tumoren haben wir versucht, die in unserer ersten Studie noch offenen Fragen zu klären.

Mit der rasterelektronenmikroskopischen Analyse der Oberfläche des Ductus Wirsungianus sind Veränderungen der epithelialen Auskleidung des Ausführungsgangs darstellbar, die mit anderen Methoden bisher nicht nachweisbar waren und die das Spektrum unserer Vorstellungen über den pathogenetischen Ablauf der chronischen Pankreatitis erweitern. Darüber hinaus sind wahrscheinlich die Epithelveränderungen bei der chronischen Pankreatitis von carcinomassoziierten Transformationen der Epitheltapete hinter einem obstruierenden Carcinom abzugrenzen.

Wichtig ist zunächst, daß selbst bei der interstitiellen Fibrose bzw. bei geringgradiger chronischer Pankreatitis die Gangoberfläche nur scheinbar so glatt ist wie in einer nicht erkrankten Bauchspeicheldrüse. Selbst der nur geringgradige Narbenzug der Umgebung bewirkt eine "unruhige", buckelige Gangoberfläche, eine mit der röntgenologischen Gangdarstellung nicht darstellbare, mit dem bloßen Auge nicht sichtbare und mit der histologischen Untersuchung nur erahnbare feine Berg- und Tal-Landschaft.

Daraus läßt sich schließen, daß selbst bei röntgenologisch glattem Gang lokale Speichelabflußbehinderungen möglich sind noch bevor die typischen Schlängelungen und zeltdachartigen Kaliberunregelmäßigkeiten als Stau-mauern im Speichelfluß auftreten. Diese Unebenheiten der Sekretstraße werden mit zunehmender Vernarbung noch ausgeprägter, sind aber im "ausgebrannten" metatryptischen Stadium der chronischen Pankreatitis nur noch geringgradig (siehe Tabelle 21).

Mit dem Grad der Parenchymvernarbung, die im Stadium I nur zwischen den Drüsenläppchen lokalisiert ist, dann auch mehr und mehr das acinäre Parenchym erfaßt und schließlich im Stadium IV total ersetzt (siehe Tabelle 21), gehen Veränderungen der Epithelart im Ductus Wirsungianus parallel: Während in der "normalen" Bauchspeicheldrüse die Zylinderepithelien vorherrschen, sieht man bei der geringgradigen chronischen Pankreatitis auch kubisch abgeflachtes, bei mittel- und hochgradiger Vernarbung zunehmend wechselnd hohes Epithel und schließlich im metatryptischen Stadium neben wechselndem vor allem endothelartig abgeflachtes Epithel.

Die Unruhe in der Höhe des Epithels, die vor allem im Stadium II und III zu beobachten ist, haben wir in

Analogie zur Reaktion des Gallengangepithels bei Stauungen "Durchtrittsphänomen" genannt. Der Durchtritt von Sekret ist nach dieser Vorstellung der adäquate Reiz für überschießende Regenerationsvorgänge. Daneben kommen aber auch Epithelproliferationen bei der chronischen Pankreatitis zustande, die im normalen Pankreasgang nicht nachweisbar sind und auch nach Abrasion der Epitheltapete im Tierexperiment bei der Regeneration der Epithelien nicht beobachtet worden sind. Es sind plumpe wulstartige, nicht-papilläre Proliferationen, die aus unregelmäßig gestalteten, vergrößerten, plumpen Zellen bestehen, aber keine plattenepithelialen Metaplasien darstellen. Sie sind an den Rändern von größeren Defekten in der Epitheltapete und auch unabhängig davon nachweisbar und werden mit zunehmendem Grad der Vernarbung bei der chronischen Pankreatitis zunehmend häufig beobachtet (siehe Tabelle 21). Dies ist offensichtlich die Antwort des Pankreasgangepithels auf eine zunehmende Zellschädigung und die dadurch bedingte Beschleunigung der Regeneration. Diese zunehmende Zellschädigung läßt sich am feinsten Gradmesser der epithelialen Schädigung ablesen, den Mikrovilli. Diese werden mit fortschreitender Parenchymvernarbung zunehmend rarefiziert, parallel dazu geht die Häufigkeit von Einbrüchen in der apikalen Cytoplasmamembran der Gangepithelien, Einzelzelldefekten und herdförmigen Erosionen.

All diese Schädigungen und Transformationen auf der Epithelebene müssen im Zusammenhang mit der gesamten Umgestaltung des Gangbaums gesehen werden. Durch die Scher- und Zugkräfte der Vernarbung wird der zentral in der Drüse liegende Ausführungsgang "verzerrt". Kaliberunregelmäßigkeiten und Schlängelungen sorgen zunächst für Stauungsphänomene mit Epithelalterationen,

Tabelle 21: Zusammenfassende Darstellung der histologischen und rasterelektronenmikroskopischen Befunde am Gangsystem der Bauchspeicheldrüse bei chronischer Pankreatitis in Abhängigkeit vom Grad der Parenchymvernarbung und hinter obstruierenden malignen Tumoren.

Histologie und Rasterelektronen- mikroskopie	Chronische Pankreatitis					Pankreas hinter obstruierenden malignen Tumoren
	Grad der Parenchymvernarbung					
	0	I	II	III	IV	
Typ der Vernarbung	-	interlobulär	inter- und intralobulär	inter- und intralobulär	total	Je nach Dauer der Obstruktion nur inter- lobulär oder inter- und intralobulär
Dilatation des Duc- tus Wirsungianus	-	+	++	++ - +++	+++	+++
Überwiegend epitheliale Auskleidung des Ductus Wirsungianus	Zylinder- epithel	Zylinder- und kubi- sches Epithel	(zylindri- sches), kubi- sches, wech- selnd hohes und endo- thelartig abgeflach- tes Epithel	kubisches, wechselnd hohes und endothel- artig abge- flachtes Epithel	wechselnd hohes und endothel- artig bis endothelartig abge- flachtes Epithel	Je nach Dauer der Ob- struktion zylindrisches bis endothelartig abge- flachtes Epithel. geflachtes Häufig papilläre Hyper- plasien und mucoides Transformationen (?)
Sekreteindickung im Gangsystem	-	-	+	++	+	-
Calcifizierungen im Gangsystem	-	-	(+)	++	+++	-
Unruhige Gangober- fläche im raster- elektronenmikro- skopischen Bild	-	+	++	+++	+	++
Mikrovilli- Rarefizierung	-	+	++	++	+++	++
Durchtrittsphänomen	-	+	++	++	+	+++
Epithelproli- ferationen	-	++	+++	+++	++++	+

schließlich wird der Gang - gleichgültig ob nur durch Narbenzug von außen oder auch durch Druck von innen - immer weitlumiger (siehe Tabelle 21).

Parallel dazu geht mit fortschreitender Vernarbung der Speichelproduktionsstätten - Acini und Isthmen - eine Veränderung der Qualität und Quantität des Sekrets, das nun in einem irregulär gestalteten Transportkanal behindert abfließt. In diesem Transportkanal wird der Fluß aber nicht nur mechanisch behindert, aus den Transformationen der Epithelien, evtl. auch der tubulären Gangdrüsen, resultieren wahrscheinlich auch eine Behinderung der epithelialen Sekretion und Resorption und damit Veränderungen des schützenden Schleim- und Gleitfilms auf der Epitheltapete.

Es ist also nicht nur die Destruktion der Produktionsstätten des Bauchspeichels, die primär für die Progression der chronischen Pankreatitis verantwortlich zu machen ist. Auch die qualitative und quantitative Umgestaltung des Gangbaums spielt hierbei eine wichtige Rolle.

Nach unseren Untersuchungen steht nicht die Dyschylie am Anfang der chronischen Pankreatitis. Speichelpfröpfe im Gangsystem treten vielmehr erst im mittelgradigen Stadium der chronischen Pankreatitis auf und sind offensichtlich Kristallisationspunkte der Calcifizierung, die etwas später einsetzt und ihr Maximum im metatryptischen Stadium der chronischen Pankreatitis hat.

Das heißt aber nicht, daß der Alkohol keine wichtige Rolle in der Ätiologie der chronischen Pankreatitis spielt: Ein hoher Prozentsatz unserer Patienten konsumiert über 80 g/die Alkohol, und zwar nicht nur die Patienten mit hochgradig calcifizierender Pankreatitis, sondern auch die mit gering- und mittelgradiger nicht-

calcifizierender Pankreatitis.

Nach unseren Untersuchungen scheinen die verschiedenen Einteilungen der chronischen Pankreatitis nach dem histologischen Typ und nach dem Gangbild nur Momentaufnahmen eines stetig fortschreitenden Prozesses zu sein. Wahrscheinlich ist aufgrund des centripetalen Prinzips des Speicheltransports mit den daraus resultierenden Nachteilen des Speichelabflusses bei Verziehung des Transportweges durch Vernarbung in der Umgebung die Progression der einmal in Gang gekommenen chronischen Pankreatitis vorprogrammiert. Die ätiologischen Faktoren spielen dann nur noch die Rolle des Beschleunigers.

Eine klare Abgrenzung der Gangbaum-Veränderungen hinter obstruierenden Tumoren ist uns wegen des kleinen inhomogenen Kollektivs der Resektions-Präparate mit derartigen Tumoren nicht gelungen. Bei nicht-obstruierenden Tumoren war das Gangbild rasterelektronenmikroskopisch und histologisch nicht von dem einer "normalen" Bauchspeicheldrüse zu unterscheiden.

Je nach Dauer und dem Grad einer tumorösen Obstruktion ist das Parenchym unterschiedlich stark vernarbt, der Ductus Wirsungianus jedoch selbst bei nur geringgradiger interstitieller Fibrose zumeist schon hochgradig dilatiert. Die Epithelarten sind uneinheitlich. Ob die vermehrt beobachteten papillären Hyperplasien tatsächlich - wie andere Autoren meinen - carcinomassoziierte Veränderungen sind oder nur eine Momentaufnahme im Transformationsprozeß der Epitheltapete darstellen, muß in einer weiteren Untersuchung geklärt werden. Rasterelektronenmikroskopisch ist in der Regel ein starkes Durchtrittsphänomen nachweisbar, während

die für die chronische Pankreatitis typischen wulst-artigen Proliferationen der Gangepithelien nur selten vorkommen (siehe Tabelle 21). Sekreteindickungen und Calcifizierungen haben wir in unserem Untersuchungsgut der nicht auf dem Boden einer chronischen Pankreatitis entstandenen Tumoren nicht gesehen.

Z u s a m m e n f a s s u n g

104 Pankreasresektions-Präparate wurden röntgenologisch, makroskopisch, lichtmikroskopisch und rasterelektronenmikroskopisch untersucht. Aus den Krankengeschichten wurde der tägliche Alkoholkonsum der Patienten entnommen. 74 der 104 Präparate waren wegen chronischer Pankreatitis, 16 wegen Tumoren (10 obstruierende Carcinome, 5 nicht-obstruierende Carcinome, 1 Vipom) und 14 aus anderen Gründen (z.B. traumatische Ruptur) reseziert worden.

Durch die Parallel-Untersuchung der einzelnen Präparate mit unterschiedlichen Methoden war es möglich, die Veränderungen im Gangsystem und im Parenchym miteinander zu vergleichen.

Erste Manifestation einer geringgradigen chronischen Pankreatitis ist im Gangsystem die Rarefizierung der Mikrovilli der Epithelien. Bald darauf ist eine Abflachung der normalerweise zylindrischen zu kubischen Epithelien zu beobachten. Bei weiter fortgeschrittener Pankreatitis wird die normalerweise glatte, im geringgradigen Narbenstadium nur leicht gewellte Gangoberfläche zunehmend buckelig umgewandelt ("Berg- und Tal-Landschaft"). Der Gang erscheint nun leicht oder mäßig dilatiert, Kaliberunregelmäßigkeiten und Schlängelungen des Ductus Wirsungianus sind jetzt röntgenologisch und makroskopisch zu diagnostizieren. Bei weiterem Fort-

schreiten der chronischen Pankreatitis bricht die vorher vorwiegend interlobulär lokalisierte Vernarbung in die Drüsenläppchen ein. Die Gangektasie verstärkt sich, die Oberfläche des Ductus Wirsungianus wird grob-buckelig, sie besteht aus kubischem, sehr häufig aus wechselnd hohem Epithel und vereinzelt aus endothelartig abgeflachten Epithelien. Parallel dazu geht eine weitere Rarefizierung des Mikrovilli-Rasens. In diesem Stadium der chronischen Pankreatitis sind oft abgeflachte und überhöhte Epithelien eng benachbart zu beobachten ("Durchtrittsphänomen"). Erstmals treten jetzt in einigen Präparaten Sekreteindickungen im Gangsystem auf, Verkalkungen sind jedoch nur ganz vereinzelt nachweisbar.

Bei der hochgradigen chronischen Pankreatitis (Vernarbung Grad III) finden sich über 60 % Präparate mit Verkalkungen im Gangsystem. Die Epithelien der sehr unruhigen und aufgeworfenen Gangoberfläche sind kubisch, wechselnd hoch oder schon endothelartig abgeflacht, die Mikrovilli noch stärker rarefiziert. Der Ductus Wirsungianus ist mittel- oder hochgradig dilatiert und ist durch ausgeprägte Kaliberunregelmäßigkeiten und Schlingelungen charakterisiert. Häufig ist wiederum das Durchtrittsphänomen zu beobachten. Daneben treten vermehrt, vor allem an den Rändern von erosiven Defekten in der Epitheltapete, aber auch unabhängig davon wulstartige, aus unterschiedlich großen plumpen Zellen bestehende Proliferationen auf.

Bauchspeicheldrüsen im Stadium der metatryptischen chronischen Pankreatitis boten kein einheitliches morphologisches Bild. Zu einem kleineren Teil gleichen sie vom Gangbild her den stark vernarbten Präparaten, zum größeren Teil waren die Gänge jedoch sehr weit

dilatiert, die Oberfläche erschien jetzt glatt und wurde hauptsächlich von endothelartig abgeflachtem Epithel mit weitgehend rarefiziertem Mikrovilli-Rasen ausgekleidet. Die einzige Unterbrechung dieser gleichmäßigen Oberfläche stellten die in diesem Stadium häufiger als bei geringer vernarbten Pankreaten auftretenden wulstartigen Proliferationen dar.

Ein hoher Prozentsatz der Patienten mit chronischer Pankreatitis konsumierte über 80 g/die Alkohol. Die Alkoholanamnese stand jedoch nicht im Zusammenhang mit Sekreteindickungen und Verkalkungen. Diese Phänomene traten vielmehr in Abhängigkeit vom Grad der Parenchymvernarbung auf.

Bei Tumoren, die den Ductus Wirsungianus nicht obstruierten, wurden fernab vom Tumor im Gangsystem keine Abweichungen gegenüber unvernarbten Kontroll-Präparaten festgestellt.

Bei obstruierenden malignen Tumoren ist das Parenchym je nach Dauer und Grad der Obstruktion unterschiedlich stark vernarbt, der Ductus Wirsungianus jedoch selbst bei nur geringgradiger interstitieller Fibrose zumeist hochgradig dilatiert. Die Epithelarten sind uneinheitlich. Ob die vermehrt beobachteten papillären Hyperplasien tatsächlich carcinomassoziierte Veränderungen sind oder nur eine Momentaufnahme im Transformationsprozeß der Epithelapete darstellen, muß in weiteren Untersuchungen geklärt werden. Rasterelektronenmikroskopisch ist in der Regel bei obstruierenden Tumoren ein starkes Durchtrittsphänomen nachweisbar, während die für die chronische Pankreatitis typischen wulstartigen Epithelproliferate nur selten vorkommen. Sekreteindickungen und Calcifizierungen haben wir in

dem - allerdings sehr kleinen und inhomogenen - Tumor-
kollektiv nicht nachweisen können. Bei keinem der Tumor-
patienten bestand ein Alkoholabusus, die Tumoren waren
nicht auf dem Boden einer chronischen Pankreatitis ent-
standen.

Literaturverzeichnis

- AFZELIUS, B.A.: Ultrastructure of cilia and flagella. In: Handbook of Molecular Cytology, 1219 - 1242. Ed. by A. Lima-de-Faria. Amsterdam and London: North Holland Publ. (1969)
- ALTENÄHR, H.: Chronische Pankreatitis und Alkoholkonsum. Inaugural-Dissertation, Erlangen, 1979, in Vorbereitung
- ANACKER, H.: Die pathologischen Veränderungen des Pankreasgangsystems im Röntgenbild. Fortschr. Röntgenstr. 96: 455 - 469 (1962)
- ANACKER, H., H.D. WEISS, W. WIESNER: Das pankreatographische Bild der entzündlichen Pankreasprozesse. Fortschr. Röntgenstr. 117: 418-424 (1972)
- ANDERSON, T.F.: Technique for the preservation of three dimensional structure in preparing specimens for the electron-microscopy. Trans. M.Y. Acad. Sci. 13: 130-134 (1951)
- BARADI, A.F., D.J. BRANDIS: Observations on the morphology of pancreatic secretory capillaries. Z. Zellforsch. mikrosk. Anat. 102: 568 (1969)
- BECKER, V., W. DOERR, H.J. BECKER: Zur Topographie der Oxydoreduktionsgebiete in der Bauchspeicheldrüse. Beitr. path. Anat. 115: 57-89 (1955)
- BECKER, V.: Sekretionsstudien am Pankreas. Zwanglose Abhandlungen aus dem Gebiet der normalen und pathologischen Anatomie, Heft 1. Hrsg.: W. Bargmann und W. Doerr. G. Thieme, Stuttgart 1957

- BECKER, V.: Dauerdruckerfolge an den Gallengangs-
epithelien. In: Ikterus.
Hrsg.: K. Beck. F. Schattauer,
Stuttgart 1968
- BECKER, V.: Bauchspeicheldrüse. In: Spezielle
pathologische Anatomie, Bd. VI.
Hrsg.: W. Doerr, G. Seifert, E.
Uhlinger. Springer, Berlin-Heidelberg-
New York 1973
- BECKER, V., M. STOLTE: Klinische Pathologie des Pankreas.
Med. Welt 27: 901-907 (1976)
- BOLCK, F.: Der Verdauungstrakt und die großen
Drüsen. In: Handbuch der allg. Patho-
logie, Bd. III/2.
Hrsg.: F. Buchner, E. Letterer, F.
Roulet. Berlin-Göttingen-Heidelberg:
Springer 1960
- BÜRNER, W.: Elektronenmikroskopische Untersuchun-
gen der Pankreasgang-Epithelien nach
Pankreatikographie.
Inaugural-Dissertation, Erlangen, 1978
in Vorbereitung
- CLASSEN, M., L. DEMLING: Präoperative Pankreasdiagnostik
mit der Duodenoskopie.
Chirurg 43: 247 (1972)
- COTTON, P.B.: Cannulation of the papilla of Vater
by endoscopy and retrograde cholangio-
pancreaticography (ERCP). Progress
report.
GUT 13: 1014 (1972)
- CUBILLA, A.L., P.J. FITZGERALD:
Morphological lesions associates
with human primary invasive non-
endocrine pancreas cancer.
Cancer Research 36: 2690-2698 (1976)
- DEMLING, L., M. CLASSEN: Duodenojejunoskopie.
Dtsch. med. Wschr. 95: 1427 (1970)
- DEMLING, L., M. CLASSEN, H. KOCH:
Retrograde Darstellung der Gallen-
und Pankreasgänge.
Dtsch. Z. Verdau. u. Stoffwechselkr.
34: 109-114 (1974)

- DOERR, W.: Indikatoruntersuchungen am Pankreas bei verschiedenen Funktionszuständen. Verh. Dtsch. Ges. Path. 36: 316 (1952)
- FEROLD, J.: Calcifying pancreatitis, pancreatic calcification and pancreatic lithiasis. Bibl. gastr. 7: 140-157 (1965)
- GRAUER, F.W.: Pancreatic carcinoma. Arch. Int. Med. 63: 884-898 (1939)
- GRILLO, M.A., S.L. PALAY: Ciliated Schwann cells in the autonomic nervous system of the adult rat. J. Cell Biol. 16: 430 (1963)
- GRISHAM, J.W., E.A. PORTA: Ciliated cells in altered murine human intrahepatic bile ducts. Expl. Cell Res. 31: 190 (1963)
- GRISHAM, J...: Ciliated epithelial cells in normal murine intrahepatic bile ducts. Proc. Soc. exp. Biol. Med. 114: 318 (1963)
- HAUNZ, E.A., A.H. BAGGENSTOSS: Carcinoma of the head of the pancreas: The effect of obstruction on the ductal and acinar system. Archives of Pathology 49: 367-386 (1950)
- JANOWITZ, H.D., D.A. DREILING: Is there pancreatic ductal obstruction in chronic pancreatitis? Proc. World Congr. Gastroent. 1218-1222 (1958)
- JORNS, G.: Die Sklerose des Pankreas nach Unterbindung des Ausführungsganges und die Transplantation des sklerotischen Gewebes. Beitr. klin. Chir. 139: 325-342 (1926)
- KAISER, G., G. HOMMEL: Morphometrisch-statistische Analyse der Pankreasarterien bei chronischer Pankreatitis. Virchows Arch. A Path. Anat. und Histol. 365: 103-118 (1975)

- KATAOKA, K.: An Electron Microscope Study of the Gastro-Enteric Endocrine Cells of the Frog, *Rana nigromaculata nigromaculata*. In: Gastro-Entero-Pancreatic Endocrine System. A cell-Biological Approach. Ed. by: Fujita, T. 1974. Georg Thieme Publishers Stuttgart Igaku Shoin Ltd. Tokyo
- KOBAYASHI, S., T. FUJITA, T. SASAGAWA: The endocrine cells of human duodenal-mucosa. An electron microscope Study. Arch. histol. jap. 31: 477-494 (1970)
- KOCH, H., L. DEMLING, W. RÜSCH: Endoskopische retrograde Cholangio-Pankreatikographie. Stuttgart, Schattauer-Verlag, 1978 (im Druck)
- LATTA, H., A.B. MANNSBACH, B.C. MADDEN: Cilia in different segments of the rat nephron. J. biophys. biochem. Cytol. 11: 248 (1961)
- LEDERER, P., M. STOLTE: Morphologie und Morphogenese der Gangveränderungen bei chronischer Pankreatitis. Vortrag II. Europ. Kongreß für Endoskopie. Konstanz 1975
- LEDERER, P., M. STOLTE, H. TULUSAN: Oberflächengestaltung des Gangbaums der gesunden und kranken Bauchspeicheldrüse. Virchows Arch. A Path. Anat. and Histol. 372: 109-121 (1976)
- MC CUNE, W.S., F.E. SHORP, H. MOSCOWITZ: Endoscopic cannulation of the ampulla of Vater. Ann. Surg. 167: 752-756 (1968)
- MUNGER, B.L.: A light and electron microscopic study of cellular differentiation in the pancreatic islets of the mouse. Am. J. Anat. 103: 275 (1958)
- NAKAMURA, K., H. SARLES, H. PAYAN: Three-dimensional reconstruction of the pancreatic ducts in chronic pancreatitis. Gastroenterology 62: 942-949 (1972)

- NAPITUPULU, H.A.: Elektronenmikroskopische Untersuchung des Bauchspeicheldrüsenparenchyms bei chronischer Pankreatitis in Abhängigkeit vom Alkohol-Konsum. Inaugural-Dissertation, Erlangen, 1979, in Vorbereitung
- NETTE, L.: Die Breite des Ductus Wirsungianus und seine Relation zur Organgröße bei der chronischen Pankreatitis. Leber, Magen, Darm 6: 15 (1976)
- NOVOKOFF, A.B., E. HOLTZMANN: Cells and organelles. New York: Holt, Rinehart and Winston 1970
- OGOSHI, K., M. NIWA, Y. HARA, O.T. NEBEL: Endoscopic pancreatocholangiography in the evaluations of pancreatic and biliary disease. Gastroenterology 64: 210 (1973)
- OI, J.: Endoscopic pancreatography by fiber-duodenoscopy. Jap. J. Gastroent. 66: 880-883 (1969)
- OI, J., T. TAHEMOTO, K. NAKAGAMA: Fibroduodenoscopy - early diagnosis of cancer of the papilla of Vater. Surgery 67: 561-565 (1970)
- SAFRANY, L.: Duodenoskopie, retrograde Cholangio-Pankreatographie. Schweiz. med. Wschr. 102: 872-877 (1972)
- SARLES, H., R. MURATORE, J.-C. SARLES, M. GAINI, R. CAMATTE, G. PASTOR, J. GUEN: Aetiology and Pathology of Chronic Pancreatitis. Bibl. gastroent. 7: 75-120 (1965)
- SARLES, H., H. PAYAN, F. TASSO, J. SAHEL: Chronic Pancreatitis, Relapsing Pancreatitis, Calcifications of the Pancreas. In: H.L. Bockus (Ed.): Gastroenterology, Vol. 3: Philadelphia, London, Toronto, Saunders, 1976

- SARLES, H., M. SINGER: Akute und chronische Pankreatitis.
Baden-Baden, Köln, New York,
Witzstrock-Verlag, 1978
- SCHWEMMLE, K.: Operationsindikation und Operations-
technik bei der chirurgischen Thera-
pie der chronischen Pankreatitis.
Chirurgie 45: 465-470 (1974)
- SCHWEMMLE, K., R. Böttcher:
Bedeutung der endoskopischen retro-
graden Pankreatikographie für die
Operationsindikation bei der chirur-
gischen Therapie der chronischen
Pankreatitis.
II. Europ. Kongress für Endoskopie,
Konstanz 1975
- SCHWEMMLE, K., J. PHILLIP:
Ergebnisse resezierender und drai-
nierender Operationen bei der chro-
nischen Pankreatitis.
In: W. Bartelheimer, M. Classen,
F.-W. Ossenberg: Die Behandlung der
kranken Bauchspeicheldrüse.
Stuttgart, Thieme, 1978
- SEIFERT, E., S. STENDER, H. FROMM, H. HUCHZERMEYER,
P. LESCH, F. MISAKI, C.W. RASMUSSEN:
Zur klinischen Bedeutung der endo-
skopischen retrograden Cholangio-
Pankreatographie (ERCP).
Inn. Med. 2: 279-287 (1975)
- SEIFERT, G., G. BOMMER, G. KLÖPPEL:
Die Wertigkeit der präoperativen
Diagnostik für die chirurgische
Therapie.
In: H. Bartelheimer, M. Classen,
F.-W. Ossenberg: Die Behandlung der
kranken Bauchspeicheldrüse.
Stuttgart, Thieme, 1978
- SOROKIN, S.: Centriolar and the formation of
rudimentary cilia by fibroblasts
and smooth muscle cells.
J. Cell Biol. 15: 365 (1962)
- SORS, C., G. LEMAIGRE: Morbid Anatomy and Aethiology of
chronic Pancreatits.
Bibl. gastroent. 7: 121-139 (1965)

- STADELMANN, O., A. SOBBE, A. LÖFFLER, S.E. MIEDERER:
Die Bedeutung der retrograden Pankreato-Cholangiographie für die klinische Diagnostik.
Fortschr. Röntgenstr. 118: 377-390 (1973)
- STOLTE, M., L. TROMMSDORFF, O. SCHAFFNER, H. KOCH:
Aussagekraft der Pankreatographie - geprüft an der pathologisch-anatomischen Untersuchung der Bauchspeicheldrüse.
Fortschr. Gastroenterolog. Endoskopie, Bd. 9, Witzstrock-Verlag, Baden-Baden 1978
- STOLTE, M., H. SCHWABE:
Chronische Pankreatitis und Hyperplasie der Brunnerschen Drüsen.
In: W. Creutzfeldt, M. Classen (Hrsg.): Ergebnisse der Gastroenterologie 1977, Gräffelfing, Demeter-Verlag, 1978
- STOLTE, M., O. SCHAFFNER:
Entfaltungsfixation und röntgenologische Pankreasgangdarstellung als Pfadfinder für die pathologisch-anatomische Diagnostik.
Verh. Dtsch. Ges. Path. 62: (1978) (im Druck)
- STOLTE, M.:
Pankreatographie und Pathomorphologie der Bauchspeicheldrüse.
In: H. Koch, L. Demling (Hrsg.): ERCP, Stuttgart, Schattauer-Verlag, 1978 (im Druck)
- TAGAKI, K., S. IKEDA, Y. NAKAGAWA, K. KUMAKURA, M. MARUYAMA, N. SOMEYA, T. TAKADA, T. TAKEKOSHI, T. KIN:
Endoscopic cannulation of the ampulla of Vater.
Endoscopy 2: 107-115 (1970)
- TROMMSDORFF, L.:
Vergleichende röntgenologische und morphologische Untersuchungen der Bauchspeicheldrüse.
Inaugural-Dissertation, Erlangen, 1977

- VONDRASEK, P., G. EBERHARDT, M. CLASSEN:
Endoskopische Halbleiter - Manometrie
im pankreatobiliären Trakt.
II. Europ. Kongreß für Endoskopie,
Konstanz 1975 (im Druck)
- WACHHAUSEN, H.: Histologische und rasterelektronen-
mikroskopische Untersuchungen der
Pankreasgang-Epithelien nach Pankrea-
tikographie.
Inaugural-Dissertation, Erlangen, 1978
(in Vorbereitung)
- WEIDENHILLER, S., M. STOLTE, K. SCHWAMBERGER, H. FLÜGEL:
Pancreatic duct abrasion and selective
aspiration of secretion. Experiments
in Dogs.
Endoscopy 7: 10-17 (1975)
- ZEIGEL, R.F.: On the occurrence of cilia in several
cell types of the chick pancreas.
J. ultrastruct. res. 7: 286 (1962)

Pankreasresektionspräparate

laufende Nr.	1-3	☐	☐	☐
Lochkartennr.	4	☐		
E-Nr.	5-9/10-11	☐	☐	☐
Pankreas Teil 1/2	12	☐	☐	☐
Alter	13-14	☐	☐	
Geschlecht ♂=1, ♀=2	15	☐	☐	
Diagnose				
Chron. calc. Grad 1-4				
nein= 5	16	☐		
chron. fibr. Grad 1-4				
nein=5	17	☐		
Tumoren: ja, obstr.=1				
ja, nicht obstr.=2				
nein =3	18	☐		
Sonstiges ja=1, nein=2	19	☐		

Lfd.Nr.:

RASTERELEKTRONENMIKROSKOPIE

nicht beur-
teilbar = 9

E.Nr.:

<u>I. Oberfläche</u>	glatt ☐ 1	buckelig fein ☐ 2 grob ☐ 3 fein u. grob ☐ 4	☐
<u>II. "Durchtrittsphänomen"</u>	ja ☐ 1	nein ☐ 2	☐
	häufig ☐ 1	selten ☐ 2	☐
<u>III. Zelloberfläche</u>			
<u>1. Oberflächenform</u>	flach hexagonal ☐ 1 Mitteltyp ☐ 2 unregelmäßig ☐ 3 vorgewölbt ☐ 4 flach u. vorgewölbt ☐ 5		☐
<u>2. Schlußleiste (bei flachen Zellen)</u>	sichtbar ☐ 1 nicht sichtbar ☐ 2		☐
<u>3. Mikrovilli (in der Übersicht)</u>	dicht ☐ 1 rarifiziert Grad I ☐ 2 Grad II ☐ 3 Grad III ☐ 4		☐
<u>4. Mikrovillirarifizierung einzelner Zellen</u>	ja ☐ 1	nein ☐ 2	☐
<u>IV. Zelldefekte</u>	nein ☐ 1	Einzeldefekte ☐ 2	☐
	Zellgruppendifekte Grad I ☐ 1 Grad II ☐ 2		☐
	Rand scharf ☐ 1 abgerundet ☐ 2 kombiniert ☐ 3 mit "Lodien" ☐ 4		☐
	Regenerationsprolif. ja ☐ 1 nein ☐ 2		☐
<u>V. Proliferationen</u> (ohne Beziehung zu Defekten)	nein ☐ 1 ja Grad I ☐ 2 Grad II ☐ 3 Grad III ☐ 4		☐
<u>VI. "Tropfen"</u>	ja ☐ 1 nein ☐ 2		☐
<u>VII. Seitenmündungsform</u>	rund ☐ 1 oval ☐ 2 kombiniert ☐ 3		☐

Bemerkungen:☐

Pankreasresektionspräparate

nicht beurteil-
bar, unbekannt=9

E.-Nr. :
ERCP-Datum:
Op-Datum:
Op-Art:

Totale=1, Whipple=2, Linksres.=3, Schwanzres.=4

I. Krankengeschichte

1. Alkohol 8+g <80g=1, 80-160g=2, >160g=3
2. Gallensteinanamnese ja=1, nein=2
3. Ulcusanamnese ulc. ventr.=1, ulc. duodeni=2, nein=3
4. Zustand nach Magenresektion B I=1, B II=2, Vagotomie=3
nein=4

5. Bemerkungen:

6. ERCP und/oder Gangdarstellung am Op.-Präparat

a) Ductus Wirsungianus

Stenose im Bereich Papille=1, Caput=2, Corpus=3,
Cauda=4, nein=5

Verschluß im Bereich Papille=1, Caput=2, Corpus=3,
Cauda=4, nein=5

Dilatation Grad I=1, II=2, III=3, nein=4

Kaliberunregelmäßigkeiten I=1, II=2, III=3, nein=4

Schlängelung ja=1, nein=2

b) Seitenäste

Dilatation cystisch I=1, II=2, III=3, nein=4
unregelmäßig I=1, II=2, III=3, nein=4

Rarifizierung Grad I=1, II=2, III=3, nein=4

Verkürzung Grad I=1, II=2, III=3, nein=4

c) Verkalkung

nur DW : Grad I=1, II=2, III=3, nein=4

nur SA : Grad I=1, II=2, III=3, nein=4

DW u. SA: Grad I=1, II=2, III=3, nein=4

d) Pseudocyste im Bereich Caput=1, Corpus=2,
Cauda=3, nein=4

e) Bemerkungen

II. Morphologie

1. Ductus Wirsungianus

a) Dilatation : Grad I=1, II=2, III=3, nein=4

in mm:

b) Epithel (Übersicht): Zylindere.=1, kub.=2, endoth.=3
wechselnd=4, überhöht=5

Epithel (zus. lok. Veränd.): nein=5, papill. Hyperpl.=6

mucoide Hyperpl.=7, plattenepith. Metapl.=8

c) Epithel auf KÖR-Sporn
abgeschilfert=1, abgeflacht=2, kubisch=3,
zylindr.=4, überhöht=5, hyperpl.=6

d) Lanina propria : Dicke in mm:

e) Sekreteindickung : Grad I=1, II=2, III=3, nein=4

f) Kalk : Grad I=1, II=2, III=3, nein=4

g) entzündliche Gangreaktion :

Entzündungszellen im Gang =1

Entzündungszellen in der Lanina propria =2

Abschilferungen, Ulcera =3

Abszeß periductal =4, nein =5

2. Seitenäste

a) Dilatation : Grad I=1, II=2, III=3, nein=4

Epithel (Übersicht): Zylindr.=1, kub.=2, endothelart.=3
wechselnd=4 überhöht=5

Epithel (zus. lok. Veränd.): nein=5, Papill. Hyperpl.=6
mucoide Hyperpl.=7, plattenepith. Metapl.=8

c) Sekreteindickung : Grad I=1, II=2, III=3, nein=4

d) Kalk : Grad I=1, II=2, III=3, nein=4

3. Epithel unter Kalk (Duct. Wirs. und Seitenäste)

zylindr.=1, kubisch=2, endothelartig=3

wechselnd=4, überhöht=5, papilläre Hyperplasie =6,

mucoide Metaplasie=7, plattenepith. Metapl.=8

4. Parenchym

a) Pseudokapsel : Grad I=1, II=2, III=3, nein=4

b) Fibrose und Sklerose : Typ : interlobulär =1,

intra-lobulär=2, inter- und intra-lobulär=3

radiär: ja, gut =1, ja, angedeutet =2, nein=3

c) Grad der Vernarbung: Grad I=1, II=2, III=3, IV=4,
keine Vernarbung =5

d) tryptische Nekrosen : Grad I=1, II=2, III=3, nein=4

e) Pseudocyste : ja=1, nein=2

f) Entzündliche Infiltrate

1. lymphozytär

diffus : Grad I=1, II=2, III=3,
herdförmig : Grad I=4, II=5, III=6, nein=7

2. leukozytär :

diffus: Grad I=1, II=2, III=3,
herdförmig : Grad I=4, II=5, III=6, nein=7

g) Kaiser-Phänomen: ja, überall I=1, II=2, III=3, nein=4

segmental+ ja=1, nein=2

III. Papille

nur große=1, große und kleine =2
Pankreas divisum ja=3, nein=4

große: Stenose: ja=1, nein=2

entzündliche Infiltration ja=1, nein=2

Sklerose ja=1, nein=2

Hyperplasie ja=1, nein=2

Adenomyosis ja=1, nein=2

kleine: Stenose ja =1, nein=2

entzündliche Infiltration ja=1, nein=2

Sklerose ja =1, nein=2

Hyperplasie ja=1, nein=2

Adenomyosis ja=1, nein=2

Pankreasektomie ja =1, nein =2

IV. Ductus choledochus

narbig ummauert ja=1, nein=2

umschriebene Stenose ja=3, nein=4

Röhrenstenose ja =5, nein=6, o.B. =7

Bemerkungen:

DIAGNOSE:

Herrn Prof. Dr. med. Volker Becker, Direktor des Pathologischen Instituts der Universität Erlangen-Nürnberg, danke ich für die Vergabe dieser Arbeit und die Übernahme des Referates.

Herrn Dr. med. Peter Lederer danke ich für die Hilfe bei der Auswertung eines Teils der rasterelektronenmikroskopischen Befunde.

Herrn Dr. med. Manfred Stolte, wissenschaftlicher Assistent am Pathologischen Institut der Universität Erlangen-Nürnberg, danke ich für seine hilfreiche Unterstützung bei Planung, Erstellung und Korrektur dieser Dissertation.

L e b e n s l a u f

Ich wurde am 14.10.1951 in Wiesbaden als erster von zwei Söhnen des Diplom-Ingenieurs Alfred Aßmus und seiner Ehefrau Käthe, geb. Herrmann, geboren. Meine Eltern zogen in meinen ersten Lebensjahren über Nürnberg nach Erlangen.

Hier besuchte ich von 1958 an die Volksschule und ab 1962 das Ohm-Gymnasium, wo ich 1971 im neusprachlichen Zweig das Abitur ablegte.

Anschließend leistete ich 18 Monate lang meinen Grundwehrdienst ab und begann danach mit dem Studium der Humanmedizin an der Universität Erlangen. Die Ärztliche Vorprüfung legte ich im August 1974, den ersten Teil der Ärztlichen Prüfung im August 1975 und den zweiten Teil im August 1977 ab. Danach absolvierte ich das Praktische Jahr am Stadtkrankenhaus Fürth und in der Dermatologischen Universitätsklinik in Erlangen.

Im Oktober und November 1978 schloß ich mein Studium mit dem dritten und letzten Teil der Ärztlichen Prüfung ab.



Buchdruck – Offsetdruck

Karl Döres, 852 Erlangen, Jägerstr. 3 · Tel. 2 15 21